Bibliothèque Médicale
Charcot-Debove

Dr Pierre Achalme

Immunité
dans les maladies infectieuses



BIBLIOTHÈQUE MÉDICALE

FONDÉE PAR MM.

J.-M. CHARCOT et **G.-M. DEBOVE**

DIRIGÉE PAR M.

G.-M. DEBOVE

Membre de l'Académie de médecine,
Professeur à la Faculté de médecine de Paris,
Médecin de l'hôpital Andral.

BIBLIOTHÈQUE MÉDICALE CHARCOT-DEBOVE

VOLUMES PARUS DANS LA COLLECTION

V. Hanot. La Cirrhose hypertrophique avec ictère chronique.
G.-M. Debove et **Courtois-Suffit.** Traitement des pleurésies purulentes.
J. Comby. Le Rachitisme.
Ch. Talamon. Appendicite et Pérityphlite.
G.-M. Debove et **Rémond** (de Metz). Lavage de l'estomac.
J. Seglas. Des Troubles du langage chez les aliénés.
A. Sallard. Les Amygdalites aiguës.
L. Dreyfus-Brissac et **I. Bruhl.** Phtisie aiguë.
P. Sollier. Les Troubles de la mémoire.
De Sinety. De la Stérilité chez la femme et de son traitement.
G.-M. Debove et **J. Renault.** Ulcère de l'estomac.
G. Daremberg. Traitement de la Phtisie pulmonaire. 2 vol.
Ch. Luzet. La Chlorose.
E. Mosny. Broncho-Pneumonie.
A. Mathieu. Neurasthénie.
N. Gamaleïa. Les Poisons bactériens.
H. Bourges. La Diphtérie.
Paul Blocq. Les Troubles de la marche dans les maladies nerveuses.
P. Yvon. Notions de pharmacie nécessaires au médecin. 2 vol.
L. Galliard. Le Pneumothorax.
E. Trouessart. La Thérapeutique antiseptique.
Juhel-Rénoy. Traitement de la fièvre typhoïde.
J. Gasser. Les Causes de la fièvre typhoïde.
G. Patein. Les Purgatifs.
A. Auvard et **E. Caubet.** Anesthésie chirurgicale et obstétricale.
L. Catrin. Le Paludisme chronique.
Labadie-Lagrave. Pathogénie et traitement des néphrites et du mal de Bright.
E. Ozenne. Les Hémorroïdes.
Pierre Janet. État mental des hystériques. — Les stigmates mentaux.
H. Luc. Les Névropathies laryngées.
R. du Castel. Tuberculoses cutanées.
J. Comby. Les Oreillons.
Chambard. Les Morphinomanes.
J. Arnould. La Désinfection publique.
Achalme. Erysipèle.
P. Boulloche. Les Angines a fausses membranes.
E. Lecorché. Traitement du diabète sucré.
Barbier. La Rougeole
M. Boulay. Pneumonie lobaire aiguë 2 vol.
A. Sallard. Hypertrophie des amygdales.
Richardière. La Coqueluche.
G. André. Hypertrophie du cœur.
E. Barié. Bruits de souffle et bruits de galop.
L. Galliard. Le Choléra.
Polin et **Labit.** Hygiène alimentaire.
Boiffin. Tumeurs fibreuses de l'utérus.
E. Rondot. Le Régime lacté.
Ménard. Coxalgie tuberculeuse.
F. Verchère. La Blennorrhagie chez la femme. 2 vol.
F. Legueu. Chirurgie du rein et de l'urètère.
P. de Molènes. Traitement des affections de la peau. 2 vol.
Ch. Monod et **J. Jayle.** Cancer du sein
P. Mauclaire. Ostéomyélites de la croissance.
Blache. Clinique et thérapeutique infantiles. 2 vol.
A. Reverdin (de Genève). Antisepsie et Asepsie chirurgicales.
Louis Beurnier. Les Varices.
G. André. L'Insuffisance mitrale.
Guermonprez (de Lille) et **Bécue** (de Cassel). Actinomycose.
P. Bonnier. Vertige.
De Grandmaison. La Variole.
A. Courtade. Anatomie, physiologie et séméiologie de l'oreille.
J.-B. Duplaix. Des Anévrysmes.
Ferrand. Le Langage, la Parole et les Aphasies.
Paul Rodet et **C. Paul.** Traitement du Lymphatisme.
H. Gillet. Rythmes des bruits du cœur (physiologie et pathologie).
Lecorché. Traitement de la goutte.
J. Arnould. La Stérilisation alimentaire.
Legrain. Microscopie clinique.
Pierre Achalme. Immunité.

POUR PARAITRE PROCHAINEMENT

Laveran. Des hématozoaires chez l'homme et chez les animaux.
R. Blanchard. Les vers du sang.
G. Martin. Myopie, Hyperopie, Astigmatisme.
Garnier. Chimie médicale. 2 vol.
Robin. Ruptures du cœur.
A. Martha. Des Endocardites aiguës.
J. Comby. L'Empyème pulsatile
E. Périer. Hygiène alimentaire des enfants.
J. Garel. Rhinoscopie.
M. Bureau. Les Aortites.
Mauclaire et **De Bovis.** Des Angiomes.

Chaque volume se vend séparément. Relié : **3 fr. 50**

IMMUNITÉ

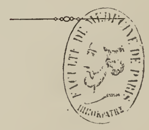
DANS LES

MALADIES INFECTIEUSES

PAR

Le Dr P. ACHALME

Ancien interne lauréat des Hôpitaux,
Chef du laboratoire de la clinique médicale de la Pitié.



PARIS
RUEFF ET Cie. ÉDITEURS
106, BOULEVARD SAINT-GERMAIN, 106

1894

AVANT-PROPOS

Nous ne nous dissimulons pas, en commençant cet ouvrage, que nous entreprenons une œuvre au-dessus de nos forces, et que le résultat de nos efforts sera loin d'être à la hauteur du sujet que nous nous proposons de traiter. Aussi, si nous n'avons pas la prétention d'apporter ici un Traité complet de l'immunité, nous espérons, en cherchant à grouper dans un même travail les faits si divers que ces dernières années ont accumulés en si grand nombre, et qui se rattachent plus ou moins directement à cette si vaste étude, nous espérons, dis-je, ouvrir ainsi la voie à de plus autorisés et de plus compétents qui pourront parachever ce que nous nous sentons à peine la force d'ébaucher. Et ainsi notre but sera indirectement atteint.

Dans l'état actuel de la science, ce n'est pas en effet chose facile que de dégager de la quantité vrai-

ment énorme de documents accumulés en peu de temps par les savants de tous pays, les faits véritablement indéniables et qui semblent définitivement acquis dans leur existence et leur interprétation. Le mouvement scientifique colossal, qui a eu pour point de départ les travaux de M. Pasteur, et qui a poussé toute une génération vers l'étude des infiniment petits, a eu pour résultat la publication de travaux de valeurs bien diverses ; on y rencontre des observations ou des expériences souvent contradictoires, entre lesquelles il est difficile de faire un choix et qui rebutent le commençant, en lui donnant parfois des doutes sur l'exactitude mathématique que certains auteurs voudraient donner à la science nouvelle.

En effet, malgré la rigueur absolue que la généralisation de la méthode expérimentale semblerait avoir donné aux sciences biologiques, l'ère des querelles d'école s'est rouverte et jamais plus que sur cette question de l'immunité les partis n'ont été plus nettement séparés. Et l'on se prend parfois à hésiter en voyant constamment sortir de tel ou tel laboratoire des faits à l'appui de telle ou telle théorie, immédiatement contestés par les travailleurs d'un autre laboratoire, non seulement dans leur interprétation mais encore dans leur essence même.

Est-ce la méthode qui est passive de cette critique? Non certes, et elle a donné jusqu'ici de trop beaux résultats pour être au-dessus des attaques, dont ces faits trop flagrants pourraient la rendre l'objet. Ce qui a engendré cette division, c'est plutôt la mauvaise application qui en a été faite par les expérimentateurs.

Un parti pris trop absolu, une influence intéressée trop directement exercée, une direction donnée dans un but théorique à la technique même des expériences, et surtout une hâte trop grande dans l'énoncé des conclusions, voilà plus qu'il n'en faut pour fausser des résultats, surtout lorsqu'il s'agit d'observations aussi délicates que celles de la microbie, et en même temps aussi contingentes à un grand nombre de facteurs dont quelques-uns nous restent encore inconnus. Mais quelle que soit la méthode employée, quelle science a pu se parfaire en un jour, et c'est surtout pendant cette période de balbutiement que les opinions sont absolues et intransigeantes ; plus tard seulement la vérité se fait jour peu à peu ; les angles des théories s'émoussent et chaque pierre se trouve pour ainsi dire naturellement à sa place pour parachever l'édifice. Il semble que l'histoire de l'immunité commence à rentrer dans cette seconde phase et déjà les affirmations et les négations trop absolues de

la première heure commencent à se fondre dans un éclectisme plus véritablement scientifique.

Mais parce que l'accord n'est pas encore parfait, le mécanisme de l'immunité établi d'une manière incontestée, est-ce une raison pour que cette question demeure ignorée de ceux que leurs occupations tiennent éloignés des travaux de laboratoire et de l'étude de recueils spéciaux? Il nous a semblé que ce sujet touche de trop près à l'essence même de l'art médical pour qu'un travail d'ensemble sur cette matière, quelque imparfait, quelque incomplet qu'il soit, ne rende pas à beaucoup un réel service. Aussi nous efforcerons-nous d'être compris de tous et serons-nous obligés, pour cela, de reprendre quelquefois le sujet *ab ovo*. Nous consacrerons donc quelques chapitres à l'étude de l'infection, question qui doit être bien comprise avant de passer à celle plus compliquée du mécanisme de l'immunité.

Dans l'espoir également d'une compréhension plus facile, nous éviterons autant que possible, les longues énumérations de noms d'auteurs qui fatiguent et rebutent, sans ajouter autre chose qu'une apparente érudition. Nous tâcherons de ne nous attacher qu'aux faits qui nous sembleront bien acquis, et n'allongerons pas la liste des résultats contradictoires des expériences des différents auteurs, travail aussi inutile et décevant que long et

fastidieux. Quant à ceux qui voudront se servir de ce modeste ouvrage comme d'un guide dans leurs recherches, nous les renvoyons à l'index bibliographique qui le termine.

Mais nous nous adresserons surtout à ceux, qui, effrayés de l'apparition brusque de la science nouvelle, se sont laissés distancer par elle et croient qu'elle n'apporterait que confusion dans leurs idées médicales, en contredisant ou en détruisant ce qu'ils ont appris dans leurs études.

Si la technique bactériologique est souvent difficile, si l'observation et l'interprétation des faits ont nécessité de certains auteurs des merveilles de dextérité et de sagacité, les résultats qu'ils ont obtenus, n'infirment en rien ceux auxquels étaient arrivés les éminents observateurs de tout temps, mais surtout du commencement de ce siècle.

La nouvelle méthode d'investigation n'a presque rien supprimé, elle a beaucoup ajouté ; elle a surtout beaucoup expliqué. En pénétrant dans l'intimité même des phénomènes depuis longtemps signalés, elle les a rendus plus faciles à retenir et à comprendre et pour leur donner une forme plus concrète, elle a souvent apporté quelques changements dans l'ancienne nomenclature médicale, changements de mots plus que de choses.

Ici, les miasmes et les virus se sont animés et

sont devenus objectifs; là, le génie épidémique s'est expliqué par les variations de virulence; la constitution individuelle a été considérée comme le terrain d'évolution des maladies, etc. Mais le fond de la doctrine demeure intangible et il est même merveilleux de voir à quel point la science expérimentale vient chaque jour apporter une explication rationnelle des faits depuis longtemps observés; aussi faut-il rendre un sincère hommage à la sagacité de ceux qui ont depuis longtemps pénétré la vérité avec des moyens d'observation moins perfectionnés que les nôtres. Nulle part la démonstration de cette assertion n'est plus facile qu'en ce qui concerne l'histoire de l'immunité que les deux noms de Jenner et de Pasteur résument presque entièrement.

Mais le plus grand service qu'aura rendu la science nouvelle, c'est de remplacer par la constatation objective des faits, que les moyens actuels mettent à la portée de tous, la puissance du raisonnement et l'éloquence de la plume et de la parole, privilège de quelques-uns.

Chacun pourra, de cette manière, apporter son tribut, quelque humble qu'il soit, à l'œuvre scientifique en actuelle évolution. Nous serions heureux si la lecture de ces pages pouvait amener à l'immunité quelques recrues de travailleurs.

Derrière son apparence théorique, en effet, nulle étude ne semble devoir être plus féconde en résultats pratiques. C'est seulement en recherchant les plus délicats rouages de son mécanisme que nous arriverons à connaître les forces qu'emploie l'organisme pour se débarrasser de ses ennemis.

Chaque jour amenant sa découverte, semble rendre plus prochain, le moment où nous pourrons à notre gré diriger ces forces vers un but thérapeutique. Lorsqu'elle aura atteint ce desideratum, la science médicale sera bien près d'avoir dit son dernier mot.

IMMUNITÉ

DANS LES

MALADIES INFECTIEUSES

CHAPITRE PREMIER

NOTIONS GÉNÉRALES

Définitions. — Immunité, animal réfractaire, immun. — Immunisation et vaccination. — Immunité dans les maladies non infectieuses. — Notions générales de l'immunité. — Notion passive. — Notion active. — Immunité et tolérance. — Contingence de l'immunité. — Sa relativité liée aux variations des deux facteurs en présence : le microbe et ses moyens d'attaque, d'un côté ; l'organisme et ses moyens de défense, de l'autre.

Il est difficile de donner de l'immunité une définition à la fois scientifique, complète et d'une compréhension facile avant d'avoir étudié son mécanisme dans tous ses détails.

Aussi nous bornerons-nous ici à expliquer le mot, sans avoir la prétention de résumer en une phrase l'ensemble de nos connaissances à ce sujet. Dans le sens le plus général, l'immunité est l'état biologique d'un être vivant qui, placé dans des conditions reconnues pathogènes pour d'autres espèces ou même pour l'espèce à laquelle il appartient, y échappe d'une manière complète, ou ne présente que des phénomènes morbides inférieurs

en intensité ou en durée aux effets habituels de la cause mise en action.

Bien que l'immunité puisse être étudiée dans les deux règnes, la plupart des faits connus se rapportent au règne animal, et il est du reste curieux d'observer que l'on peut établir à ce point de vue des comparaisons très étroites entre les moyens d'action mis en œuvre par les animaux et les végétaux dans le but d'échapper aux influences pathogènes.

Un être doué d'immunité vis-à-vis d'une cause morbide, est dit réfractaire à cette cause. On a dans ces derniers temps, pour la facilité du langage, créé le néologisme « immun » qui présente avec le mot « réfractaire » une synonymie presque complète. Nous emploierons indifféremment l'un ou l'autre au cours de cet ouvrage.

Un autre vocable nouveau a également vu le jour au cours des dernières études sur l'immunité, c'est le mot « immunisation », sur la définition duquel nous devons également nous appesantir pour éviter ultérieurement les équivoques.

Si l'immunité peut être une propriété naturelle, innée, l'immunisation est au contraire toujours artificielle. C'est l'ensemble des opérations par lesquelles on transforme en réfractaire un animal accessible à l'influence pathogène contre laquelle on veut le protéger. Si ce but est atteint, l'animal est alors dit immunisé, et la substance active, substance immunisante. — Ces deux mots ont une portée beaucoup plus générale que les vocables « vaccination » et « vacciné ». Ces deux derniers, déviés depuis longtemps de leur sens étymologique et plus qu'imparfaitement construits au point de vue linguistique, ne s'appliquent qu'à des cas particuliers. La vaccination est certainement le procédé le plus précieux, le plus usité d'immunisation; mais ce n'est pas le seul,

Elle comporte toujours une atteinte plus ou moins légère à la santé de l'animal en expérience et c'est à cette affection ou à ces causes productrices qu'il est redevable de l'immunité ainsi acquise. C'est à tort que l'on a voulu généraliser sa signification; car l'on arrivera bientôt à ne plus pouvoir s'entendre sur la dénomination de « vaccin ». Du moment que l'on peut produire l'immunité, ainsi que nous le verrons plus loin, à l'aide soit de micro-organismes, soit de produits microbiens, soit de substances synthétiquement fabriquées par l'industrie, auxquelles de ces matières immunisantes réservera-t-on le nom de vaccin?

Nous restreindrons donc le plus possible l'usage de ces derniers mots, comme nous voudrions en restreindre le sens.

La vaccination est en effet un moyen, l'immunisation est le but. Un animal vacciné n'est pas forcément immunisé, ou ne peut l'être que pour une très courte période. On ne saurait donc considérer les deux termes comme synonymes.

Une fois cette nomenclature bien établie, nous devons tracer les limites de notre travail. Si nous nous plaçons au point de vue de la pathologie humaine, on pourrait envisager l'immunité dans toutes les classes de maladies; car si l'on met divers individus dans des conditions défavorables analogues, ils n'en ressentiront pas tous les effets, ou du moins ne les ressentiront qu'à un degré différent. Certaines classes, de par leur manière de vivre, la nature de leurs occupations, présentent vis-à-vis de quelques affections de la nutrition générale, une immunité assez marquée pour que l'on ait pu artificiellement diviser ces dernières en maladies des riches et maladies des pauvres. Certains individus, soumis en même temps que d'autres à des intoxications chroniques,

telles que l'alcool, le plomb, le mercure, échappent presque complètement à leur influence délétère ou ne présentent que beaucoup plus tardivement des accidents atténués. Ce sont là de véritables exemples d'immunité; mais l'étude du mécanisme qui y préside, nous entraînerait dans des considérations d'ordres trop divers pour pouvoir même l'ébaucher ici, malgré le profit réel que l'on pourrait en retirer par la comparaison avec l'immunité dans les maladies infectieuses, la seule dont nous voulions chercher à approfondir ici la physiologie et les causes intimes.

Puisque les maladies microbiennes sont dues au développement, dans l'économie, de micro-organismes, appartenant pour la plupart aux végétaux inférieurs, l'idée la plus simple, la première qui vienne à l'esprit, et, par cela même, la première qu'il faille combattre, consiste à admettre que dans tous les cas où ils ne se développent pas, c'est qu'ils ne trouvent pas dans l'organisme envahi les matériaux nécessaires à leur nutrition. Ce raisonnement serait admissible si les bactéries étaient très difficiles sur le choix de leur alimentation et si, comme les parasites supérieurs (helminthes, coccidies et autres entozoaires), elles ne pouvaient se multiplier et vivre en parasites que dans un tissu d'une espèce animale particulière.

Mais il n'en est pas ainsi. Les microbes peuvent vivre et croître dans les milieux les plus divers. En dehors des êtres animés chez lesquels ils peuvent se développer, on peut également en obtenir des cultures sur des milieux inertes, décoctions animales ou même végétales, sans qu'ils paraissent beaucoup souffrir de ces changements de matériaux nutritifs.

Il y a donc autre chose dans l'être vivant qu'un simple bouillon de culture; car s'il en était ainsi, ce

seraient les espèces bactériennes les moins difficiles dans leurs moyens de nutrition qui seraient par cela même les plus pathogènes, et l'observation est loin de confirmer cette proposition *a priori*.

L'idée d'immunité correspond plutôt à une idée de lutte entre l'organisme envahi et l'organisme envahisseur, se terminant plus ou moins rapidement par la victoire du premier sur le second. Cette lutte est plus ou moins longue, plus ou moins acharnée, suivant la puissance des forces mises en action de part et d'autre, mais elle forme l'essence même de l'immunité et la différencie par cela même de la tolérance.

Cette dernière consiste dans le développement d'un micro-organisme dans l'intérieur des tissus d'un animal sans qu'aucun trouble pathologique vienne en révéler la présence.

Les exemples de tolérance parfaite sont rares. Rodet en a signalé un, ayant trait au développement du bacille du charbon symptomatique dans le corps de la grenouille, sans que l'animal en soit le moins du monde gêné. Mais que peut durer cette tolérance? Peut-on affirmer que toutes les fonctions de l'organisme envahi s'accomplissent et s'accompliront toujours comme si le microbe parasite ne l'avait point infecté? De toutes manières, ce n'est point là de l'immunité véritable, mais tout au plus une immunité symptomatique plus ou moins longue, pouvant même, dans certains cas, se terminer chez les animaux inférieurs par une réelle association, une véritable symbiose. Mais il y manque le caractère nécessaire de l'immunité, c'est-à-dire ce triomphe de l'organisme amenant la destruction ou la mise hors d'état de nuire du micro-organisme envahisseur. Cette condition *sine quâ non*, que l'organisme remplit par des moyens plus ou moins faciles à observer ou à interpréter, fait de

l'immunité un acte vital au premier chef, ainsi que nous le verrons par la suite.

Ce que nous devons déjà retenir et qui découle naturellement de la contingence et de la variabilité de l'immunité, c'est qu'il ne faut voir là qu'une sorte de rapport entre les moyens d'attaque des microbes dont l'ensemble constitue la virulence, et les moyens de défense que leur oppose l'économie.

Tous les degrés de l'immunité résultent de la variation des termes de ce rapport, à condition qu'en fin de compte, la victoire reste définitivement à l'organisme. Nous allons donc, avant de chercher à présenter synthétiquement les diverses théories de l'immunité, analyser dans leurs grandes lignes les facteurs principaux de virulence du côté des bactéries, de défense du côté du terrain envahi.

Dès que l'on veut étudier les caractères de l'immunité, le premier point à faire ressortir est sa contingence, sa relativité, et, en même temps, sa variabilité presque infinie.

L'immunité n'est pas brutalement définie par ses propriétés mêmes, ce n'est pas un état physiologique qui existe ou n'existe pas. Constatée chez un individu, une espèce animale vis-à-vis d'une bactérie définie, elle ne préjuge en rien de la manière dont se comportera ce même individu vis-à-vis d'une autre espèce microbienne. Il n'existe pas, à notre connaissance, d'animal jouissant d'une immunité générale vis-à-vis des infiniment petits, et bien des erreurs ont eu pour point de départ la généralisation *a priori* de faits bien observés, mais ne s'appliquant qu'à des cas particuliers.

Dans certaines conditions, il semble facile de se rendre compte des différences qui existent entre les manières dont se comportent diverses espèces vis-à-vis

d'un même microbe : c'est lorsque celles-ci sont très éloignées l'une de l'autre dans l'échelle zoologique. L'esprit accepte facilement que les parasites provoquant les maladies des vers à soie, la flàcherie par exemple, soient inoffensifs pour les animaux supérieurs, et que ces derniers résistent facilement à des micro-organismes mortels pour les petits crustacés, telles la *monospora bicuspidata* pour les daphnies ou comme le *bacillus alvei* ou le *streptococcus bombycis* pour les insectes. L'inverse, c'est-à-dire l'immunité des invertébrés par un grand nombre de microbes pathogènes pour nous, n'a rien non plus de quoi nous surprendre ; la différence des conditions d'existence est trop frappante pour qu'il soit nécessaire de s'y étendre plus longtemps.

Si nous ne nous attachons qu'à l'étude des vertébrés, le même raisonnement peut s'appliquer à l'explication des différences que l'on constate entre les animaux à sang froid et à sang chaud. Le microbe de la gangrène des grenouilles, par exemple, est inoffensif pour les mammifères, de même que ces batraciens jouissent de l'immunité vis-à-vis du bacille du charbon, du choléra des poules, etc., etc. Mais si nous étudions les infections auxquelles sont exposées les mammifères et les oiseaux, la question devient plus compliquée; car, à chaque pas, on observe des irrégularités que le raisonnement n'aurait pu prévoir.

Pour ne citer que des exemples bien connus, prenons la poule, qui, réfractaire au tétanos, au charbon dans les conditions normales, est au contraire très sensible vis-à-vis du bacille du choléra des poules, qui est lui-même très pathogène pour un grand nombre de mammifères, le lapin, par exemple. Citons également le pigeon, qui succombe facilement à l'inoculation du bacille du rouget du porc.

Mais si les différences qui existent entre l'organisation des oiseaux et celle des mammifères pouvait sembler une raison suffisante de cette diversité d'action, nous pourrions multiplier à l'infini les exemples en ne nous départant pas des animaux dont l'emploi quotidien dans les laboratoires a permis une connaissance plus approfondie de leur pathologie infectieuse.

Le cobaye, si sensible au bacille de la tuberculose, de la diphtérie, du tétanos, du vibrion septique, du charbon, etc., fait au contraire preuve, vis-à-vis du streptocoque, d'une résistance inattendue. Le lapin, si réceptif pour le pneumocoque de Talamon-Frankel, le bacille du choléra des poules, le charbon, etc., se montre au contraire presque complètement réfractaire aux inoculations du bacille typhique. Parmi les animaux plus résistants, le chien, chez lequel le bacillus anthracis, celui de la tuberculose ne peuvent que difficilement se développer, montre au contraire pour le staphylocoque doré une réceptivité toute spéciale. Il en est de même du rat, qui, fort résistant aux microbes pathogènes ordinaires, succombe facilement à l'inoculation d'un bacille spécial, presque inoffensif pour les autres animaux de laboratoire.

Mais plus surprenants que ces exemples, tirés d'espèces relativement éloignées les unes des autres, sont ceux qui se rapportent à deux espèces tout à fait voisines, telles que la souris des maisons et celle des champs. Or la septicémie bacillaire décrite par Koch chez ces dernières, ne peut point être produite chez les autres, quelles que soient les doses employées. Les diverses races d'une même espèce peuvent également ne pas se comporter de la même manière vis-à-vis d'un même microorganisme ; l'immunité pour le charbon, que M. Chauveau a signalé chez les moutons d'Algérie est un exemple des plus frappants, étant donnés les ravages que produit

parmi les troupeaux de certaines contrées de France, le sang de rate dû à l'action pathogène du bacillus anthracis.

Enfin, en dehors de ces immunités de classes, d'espèces, de races, il faut encore noter des cas bien avérés d'immunités individuelles, dont l'origine demeure inexpliquée. On ne fait jamais de bien longues séries d'expériences sans constater de ces exceptions que rien n'aurait pu faire prévoir.

Nous n'avons jusqu'ici, pour ne pas compliquer le problème, fait varier qu'un seul des facteurs, l'espèce ou la race de l'animal en expérience. Mais si nous voulons considérer les variations dans l'immunité d'un même individu, vis-à-vis des différentes races d'une même espèce microbienne, nous verrons combien sont difficiles les expériences sur cette matière et trouverons, dans cette difficulté même, une explication plausible des résultats contradictoires que nous rencontrerons à chaque pas de notre travail.

Un exemple fera mieux comprendre notre pensée; inoculons une souris avec un streptocoque pathogène pour le lapin, nous ne produirons quelquefois qu'un simple abcès sous-cutané. Les cultures du streptocoque de cet abcès se montreront déjà plus virulentes que le microbe primitif, et après plusieurs passages par la souris, la bactérie pourra amener la mort de l'animal en quelques heures en produisant une septicémie sanguine. L'immunité relative de la souris vis-à-vis de cette race de streptocoque a donc disparu. Mais chose encore plus surprenante, si l'on inocule à un lapin ce microbe, dont la virulence semble exaltée à un haut degré, il se montre au contraire presque complètement inoffensif. En résumé, un microbe pathogène pour le lapin et pour lequel la souris semble douée d'une immunité relative, s'est transformé en quelques jours en une race micro-

bienne pour laquelle la souris présente de la réceptivité alors que le lapin se montre réfractaire vis-à-vis d'elle.

L'immunité est donc une propriété essentiellement contingente et l'on voit combien il faut, dans son étude, se défier des généralisations hâtives, que viendra contredire l'expérience du lendemain.

Nous venons de parler d'immunité relative et cela nous amène à parler du second caractère de l'immunité, la variabilité. En effet, on ne dit pas seulement, ainsi que nous l'avons vu dans la définition même, qu'un animal est immun lorsqu'il ne présente aucun symptôme à la suite de l'inoculation du microbe pathogène, mais encore lorsque les accidents morbides sont diminués en intensité et en durée. Entre l'immunité complète, rare si l'on veut tenir compte des moindres phénomènes réactionnels, et la réceptivité absolue, existent tous les degrés de l'immunité incomplète, qui peut présenter les formes les plus variées, sur lesquelles nous reviendrons avec plus de détails lorsque nous étudierons la physiologie de l'être immunisé. Mais nous voulons insister ici sur la relativité constante que l'on est obligé d'établir lorsque l'on parle de cette immunité incomplète. Le plus souvent, les deux termes de la comparaison sont empruntés à la même espèce. Un lapin, par exemple, est réfractaire à un microbe donné, lorsque par l'inoculation de ce dernier, il présente des phénomènes moins graves que ceux provoqués par cette bactérie chez la moyenne des autres lapins.

Mais la relativité est encore plus grande si l'on veut établir des comparaisons entre des espèces différentes. Prenons, par exemple, un pneumocoque de virulence moyenne qui, chez l'homme, provoque la pneumonie ou des suppurations localisées, phénomènes habituellement curables, et, chez le lapin ou la souris, engendre une

septicémie constamment et rapidement mortelle. On peut donc dire que l'homme, doué vis-à-vis de ce pneumocoque d'une certaine réceptivité, présente néanmoins une immunité relative, si l'on considère les accidents provoqués par ce microbe chez le lapin et la souris.

Tels sont les phénomènes généraux dont nous devons bien nous pénétrer avant de commencer l'étude de l'immunité, et nous demander quelles sont les causes de ces variations si sensibles et parfois si inattendues.

CHAPITRE II

DES MOYENS D'ATTAQUE DES MICROBES

Concurrence vitale entre les microbes et les cellules de l'organisme. — Inanition cellulaire. — Asphyxie cellulaire. — Action mécanique des bactéries. — Intoxication par les produits solubles des micro-organismes : charbon, diphtérie, tétanos, etc. — Nature des poisons microbiens : ptomaïnes, toxalbumines, diastases. — Caractères rapprochant les poisons microbiens des diastases. — Recherches de Courmont et Doyon sur le mode d'action de la toxine tétanique. — Autres produits bactériens.

Rôle de la cellule microbienne. — Toxicité de sa substance. — Théorie trop exclusive de Gamaleia. — Poisons naturels et poisons modifiés de cet auteur. — Incompatibilité de cette hypothèse avec les observations faites sur les poisons tuberculeux. — L'infection n'est pas qu'une intoxication.

Nous n'avons pas la prétention de donner, dans ce chapitre, le résumé complet des très nombreux travaux qui ont eu pour but de pénétrer cette question si passionnante et dont on peut saisir toute l'importance pratique au point de vue de la thérapeutique des maladies infectieuses. Car c'est par l'étude du mode d'action de nos ennemis que nous pourrons trouver plus facilement un moyen de les combattre. Nous voulons seulement rendre compréhensibles, pour ceux qui ont vécu dans ces derniers temps plus ou moins loin du mouvement scientifique, les recherches plus complexes sur la nature

même de l'immunité, de manière à pouvoir étayer ou combattre, à l'aide de faits connus, les théories nombreuses qui ont été émises à ce sujet.

Lorsque la bactériologie eut établi que les maladies infectieuses étaient dues au développement des microbes dans l'organisme, les esprits se déclarèrent un moment satisfaits de cette explication qui leur semblait, au premier abord, suffisante. Il semblait, en effet, naturel de penser que la vie était incompatible avec la présence dans l'économie d'un aussi grand nombre de corps étrangers, sans se demander par quel intime mécanisme la vie des bactéries était nuisible à celle de l'être envahi. La première explication venue à l'idée, fut celle d'une lutte pour l'existence entre deux ordres de cellules vivantes, se terminant par le triomphe de l'une sur l'autre. Cette lutte aurait eu pour but l'assimilation et la consommation par l'espèce la plus forte des aliments de tous ordres nécessaires à sa nutrition. L'autre espèce cellulaire aurait donc péri par suite d'une sorte d'inanition.

Telle était l'idée simpliste qui dominait, à son début, la pathogénie intime des maladies infectieuses. Néanmoins on entrait bien dans quelques détails, et quelques auteurs cherchaient bien à préciser les points sur lesquels se produisait de préférence cette concurrence vitale. Pour les uns, l'alimentation gazeuse y jouait le plus grand rôle, et les cellules de l'économie souffraient principalement de la privation d'oxygène, absorbé par les microbes et remplacé par de l'acide carbonique exerçant sur les organites de l'économie son influence funeste. En un mot, pour eux le microbe tuait par asphyxie cellulaire.

Pour d'autres, au contraire, frappés de la luxuriante végétation de certains microbes, ces derniers s'empa-

raient, pour leur formation, de tous les matériaux assimilables disponibles et c'était alors, pour les cellules de l'économie, une inanition réelle, en amenant la déchéance et la mort.

Si l'on songe, en effet, aux premières maladies infectieuses étudiées, le charbon et le choléra des poules, on comprend facilement que les esprits se soient laissés entraîner à cette conception par la masse énorme de bactéries que l'on trouve dans le sang des animaux morts à la suite de ces affections. Mais cette théorie qui pouvait sembler vraie dans ces cas, ne pouvait expliquer les faits nombreux où l'on ne trouve les microbes qu'en petite quantité, soit diffusés dans tous les organes, soit localisés dans un seul.

Certains auteurs, se basant sur des considérations anatomo-pathologiques, prétendaient qu'au contraire les microbes n'exerçaient par leur action vitale qu'une influence minime sur l'organisme, et que les accidents que leur développement engendrait était plutôt dus à leur présence elle-même. En un mot, les lésions qu'ils provoquaient étaient le résultat d'une action mécanique analogue à celle des autres corps étrangers. La provocation d'embolies, l'analogie des lésions de la tuberculose avec celles que l'on pouvait produire en injectant aux animaux de la poudre de lycopode (Hippolyte Martin), jusqu'à l'oblitération des alvéoles pulmonaires dans la pneumonie, semblaient de bons arguments en faveur de cette théorie, qui n'a, du reste, jamais eu la prétention d'expliquer tous les phénomènes des diverses maladies infectieuses.

Néanmoins l'idée d'une intoxication réelle de l'organisme, due aux produits de nutrition des microbes, avait trouvé quelques défenseurs, et quelques faits avaient été rapportés en sa faveur. Reliquat de la doctrine ancienne

sur la nature chimique des virus et des miasmes, doctrine qui avait été le point de départ des beaux travaux de Panum, Bergmann, Hiller, etc., cette idée avait été d'abord combattue, comme absolument opposée aux nouvelles doctrines, reconnaissant aux maladies une action vitale. On attribuait pourtant aux influences chimiques un certain rôle, mais effacé et secondaire.

MM. Davaine et Pasteur reconnaissaient l'existence dans le sang charbonneux d'une substance produisant sur les globules rouges du sang une action agglutinative. De même dans le charbon, MM. Toussaint et Chauveau invoquaient l'existence de produits solubles pour expliquer, l'un la fièvre, l'autre la vaccination. En 1883, la question était même assez avancée pour que M. Strauss ait été amené, dans son livre sur le charbon, où toutes les théories régnantes étaient analysées avec détails et soumises à une critique serrée, à conclure que la mort produite par le bacille charbonneux était le résultat de l'action d'un produit toxique dont la nature était encore inconnue.

Cependant toutes ces recherches portaient sur une affection et un micro-organisme qui se prêtaient peu à cette étude, et la question serait restée probablement longtemps en suspens, sans les belles découvertes faites en Allemagne et en France et ayant trait à la pathogénie d'autres maladies infectieuses, au premier rang desquelles il faut placer la diphtérie et le tétanos.

Lorsque M. Löffler eut établi que la diphtérie reconnaissait pour agent pathogène un bacille déterminé, dont la présence était strictement limitée à la partie envahie par le processus morbide et que l'on ne retrouvait ni dans le sang, ni dans les autres organes, il fallut bien, en effet, chercher, en dehors des opinions ayant cours, une explication des différents phénomènes cliniques de

cette affection. Löffler avait émis l'idée d'une intoxication, mais c'est à MM. Roux et Yersin que revient l'honneur d'avoir donné un corps à cette hypothèse, en isolant des cultures du bacille diphtéritique une substance chimique reproduisant par inoculation aux animaux, les mêmesaccidents que le bacille lui-même. Obtenue par la filtration au filtre Chamberland des milieux sur lesquels on a cultivé le bacille de Löffler, la toxine (car c'est là le nom générique que l'on a donné à toute cette catégorie de poisons) se montre d'une activité prodigieuse, et il suffit de quantités infinitésimales (au-dessous de 1 milligramme du produit impur obtenu) pour provoquer l'exsudation pseudo-membraneuse, les paralysies et la mort.

Mais cette puissance nocive a encore été dépassée par les substances retirées par MM. Faber, Tizzoni et Cattani, Vaillard et Vincent, des milieux sur lesquels s'est développé le bacille décrit par Nicolaïer comme l'agent pathogène du tétanos. Certains animaux, comme la souris et le cobaye, se montrent, vis-à-vis de ce poison, d'une sensibilité inouïe. Une dose inférieure à un demi-millième de milligramme peut produire sur le premier de ces animaux des accidents mortels. Et encore s'agit-il d'un produit certainement impur, comme nous le verrons plus loin.

En même temps que ce produit toxique était expérimenté, on constatait, d'autre part, que comme celui de la diphtérie, le microbe du tétanos ne se développait que d'une manière très limitée au point d'inoculation et que de là il agissait sur l'organisme à l'aide de sa toxine, que l'on pouvait retrouver dans le sang et les organes des animaux en expérience.

Voilà donc deux maladies bien connues cliniquement, bien déterminées bactériologiquement, qui ne pouvaient

nullement correspondre aux idées que l'on se faisait de l'action des microbes sur l'organisme, et affirmaient hautement le rôle capital, dans certains cas, de l'intoxication par les poisons microbiens.

Cette notion était du reste corroborée par les très intéressants travaux de M. Charrin sur le bacille pyocyanique, Gamaleia, sur le vibrion avicide et le microbe du choléra, Salomon Smith et Selander sur le microbe du choléra-hog, etc., etc.

En quelque temps l'histoire des toxines microbiennes fit de tels progrès, que certains auteurs purent définir l'infection : une intoxication spéciale par le poison spécifique d'une bactérie pathogène. Le microbe lui-même disparaissait derrière l'action de ses produits. C'était, tout en faisant un grand pas vers la vérité, dépasser peut-être un peu le but, et nous verrons, plus loin, que les partisans eux-mêmes de l'intoxication ont été ramenés indirectement à négliger un peu moins le rôle de la cellule microbienne.

La question est néanmoins bien nettement tranchée au point de vue qui nous occupe. C'est dans une action toxique que réside le grand moyen d'attaque des microbes; mais les divergences d'opinions recommencent lorsqu'il s'agit de définir la nature et l'origine des poisons microbiens.

Le retentissement légitime qu'eurent dans le monde scientifique les travaux de Selmi, Gauthier, Nencki, Brouardel et Boutmy sur les ptomaïnes ou alcaloïdes pouvant résulter de la décomposition putride des corps vivants, avaient dirigé l'attention de ce côté. Brieger, auquel on doit à ce sujet de nombreuses études, prétendit même avoir isolé de certaines cultures microbiennes ou du corps des animaux malades, des alcaloïdes reproduisant quelques-uns des symptômes de la maladie en-

gendrée par le microbe lui-même. C'est ainsi qu'il prépara la typhotoxine, la tétanotoxine, etc. Malheureusement, ses expériences ne résistèrent pas au contrôle; sa méthode d'extraction était un peu brutale pour des substances aussi fragiles que semblent l'être les toxines microbiennes, et il résulta des recherches de Salkowsky, Bassi, Sidney Martin, que les produits isolés par Brieger, auxquels on ne peut refuser néanmoins une certaine spécificité, ne préexistent pas dans les cultures microbiennes, mais dérivent de l'action sur elles des réactifs employés. Toutefois, ces auteurs ont pu, en employant la méthode de Brieger, retrouver les corps qu'il avait décrits dans les cultures des mêmes microbes, et dans celles-là seules.

Les ptomaïnes ne semblent donc pas être les poisons à l'aide desquels les microbes agissent sur l'organisme, et, du reste, les différentes propriétés des toxines les mieux connues, ne les rapprochent nullement des alcaloïdes animaux, peu toxiques en général, comparativement surtout à l'incroyable activité des substances retirées des cultures tétaniques et diphtéritiques.

Entre autres caractères communs, ces corps ont, à l'encontre des alcaloïdes, la propriété de précipiter sous l'influence de l'alcool, et de perdre rapidement leur pouvoir toxique sous l'influence de la chaleur et de la lumière. Ces diverses propriétés, et surtout la première, ont permis de les rapprocher des substances albuminoïdes. D'autres auteurs ont voulu voir dans ces substances des corps analogues aux diastases ou ferments solubles.

Ils présentent, en effet, ainsi que MM. Roux et Yersin l'ont démontré pour le poison diphtéritique, et MM. Vincent et Vaillard pour la toxine tétanique, la particularité d'adhérer très facilement à tous les précipités amorphes

que l'on peut produire dans la liqueur les contenant en solution, ce qui donne ainsi un moyen relativement facile, sinon d'isolement, au moins d'extraction.

Examinons ces deux opinions. L'hypothèse des toxalbumines ou albumines toxiques a eu pour créateurs Brieger et Frankel, qui, dans un travail sur le poison diphtéritique, ont prétendu avoir obtenu ce produit à l'état de pureté et en avoir déterminé la nature albuminoïde. Leur procédé est des plus simples et peut être rapproché de la technique suivie pour isoler la substance toxique du venin des serpents (Weir Mitchell et Reichert, Wolfenden), du sérum de l'anguille (Mosso), du Jéquirity (abrine) (Martin et Kobert); du ricin (Kobert et Stilmark, etc.

Ils font arriver goutte à goutte, dans un grand volume d'alcool aiguisé d'acide acétique, du bouillon de culture du bacille diphtéritique filtré au filtre en porcelaine.

C'est ce précipité produit qui redissous dans l'eau et reprécipité par l'alcool six à huit fois, constitue la toxine diphtéritique, qu'ils achèvent de purifier par la dialyse. Si nous donnons ici leur technique *in extenso*, c'est pour montrer que, par ce procédé, si l'on a de grandes chances d'isoler les matières albuminoïdes d'un liquide (ce qui arrive fatalement, surtout lorsque, comme dans les expériences de MM. Brieger et Frankel, on a eu soin d'ajouter du sérum sanguin au bouillon de culture), on en a bien peu d'obtenir un produit microbien de la pureté duquel on puisse répondre. Or, avant de déterminer la composition chimique d'un corps, il est nécessaire de se convaincre, au préalable, que l'analyse ne porte bien que sur le corps lui-même, et non sur un mélange dans lequel il rentre pour une plus ou moindre grande part. C'est pourtant dans cette dernière erreur que sont tombés d'une manière flagrante MM. Brieger et Frankel. Si, en effet,

on rapproche la toxicité de leur poison ainsi isolé, de celle du produit obtenu auparavant par MM. Roux et Yersin, on constate que ce dernier se montre environ cinquante fois plus actif. On peut donc conclure avec M. Duclaux que, « si l'on juge, comme on en a le droit, du degré de concentration du poison par la dose de matière active, il y avait environ cinquante fois moins de poison diphtéritique dans la matière donnée et analysée comme pure par MM. Brieger et Frankel, que dans la matière donnée comme impure par MM. Roux et Yersin. »

Du reste, si un pareil fait ne suffisait pas à démontrer la fragilité des conclusions de MM. Brieger et Frankel, voici une expérience, absolument conforme à leur manière de procéder et qui conduirait à des résultats inattendus sur la nature chimique du poison diphtéritique. Si l'on ajoute un phosphate soluble au bouillon de culture du bacille diphtéritique, et qu'on le fasse tomber goutte à goutte dans la solution alcaline d'un sel de chaux, on obtiendra un précipité qui, placé sous la peau d'un cobaye se montrera d'une toxicité aussi et même plus grande que celle de la toxine pure de MM. Brieger et Frankel. Une analyse superficielle n'y révèlera pourtant que du phosphate de chaux. L'on serait donc conduit, pour suivre le raisonnement des auteurs précités, à affirmer que le phosphate de chaux et le poison diphtéritique ne font qu'un.

Si nous sommes entrés dans la critique détaillée du travail de MM. Brieger et Frankel et avons cherché à démontrer le peu de fondement de leur opinion sur la nature du poison diphtéritique, nous avions pour but de montrer combien l'on doit se montrer circonspect lorsqu'il s'agit de sujets aussi délicats; en effet, si des expérimentateurs de leur valeur se sont laissés entraîner à de

pareilles erreurs, avec quelle défiance ne doit-on pas accueillir tous les travaux voulant, par les procédés chimiques seuls, arriver à la détermination de la nature des poisons microbiens?

Et, de fait, sous des apparences rigoureuses, qu'y a-t-il dans toutes les prétendues définitions chimiques de ces toxalbumines, albumoses, nucléoalbumines, dont la science a été encombrée en peu de temps. Peut-on trouver, dans les caractères fournis par les auteurs qui les ont décrits, des notions suffisantes pour motiver la création d'une espèce distincte, suivie de la création d'un néologisme. Les défenseurs de cette hypothèse des toxalbumines prétendent, comme nous le verrons plus loin, que ceux qui tendent à considérer certains poisons microbiens comme des ferments solubles, se payent de mots. Cela supposerait que leur théorie est étayée sur des faits chimiques, d'une détermination exacte et constante. Or, si l'on veut pénétrer derrière cette nomenclature pompeuse, qui en impose au respect des bactériologues peu versés dans l'étude des phénomènes chimiques, on voit bientôt que le colosse a des pieds d'argile. Quelques différences de coloration (la toxalbumine diphtéritique présente une coloration légérement jaunâtre, alors que les cultures non toxiques du bacille de Löffler donnent un précipité blanc), une coagulabilité plus ou moins grande sous l'influence de certains sels neutres, voilà toutes les réactions prétendues chimiques sur lesquelles sont basées ces subtiles classifications.

M. Duclaux, dont on ne niera pas la haute compétence en chimie biologique, termine une revue sur la différenciation des matières albuminoïdes par ces quelques lignes, qui s'appliquent trop directement au sujet qui nous occupe, pour que nous résistions au plaisir de les citer *in extenso*. Avant de commencer des recherches

sur la détermination chimique des poisons microbiens de cet ordre, les débutants feront bien de les méditer.

« Si au moins ces conventions étaient toujours suffisantes », s'écrie cet auteur après avoir étudié les prétendues réactions chimiques sur lesquelles sont basées les classifications actuelles des matières albuminoïdes; « mais ceux-là même qui ont en elles le plus de foi, se montrent les plus inquiets quand ils ne leur trouvent pas dans la pratique, la solidité théorique qu'elles revêtent dans les livres, et alors au lieu de s'en prendre à l'instrument qui est défectueux, ils accusent la matière sur laquelle ils travaillent, se figurent qu'elle n'a jamais été étudiée avant eux, et naturellement lui donnent un nom avant de l'avoir définie, ne se croyant pas obligés vis-à-vis d'elle à plus de façons que leurs prédécesseurs vis-à-vis de ses congénères. C'est ainsi que la liste des matières albuminoïdes s'augmente tous les ans de quelques rangs, occupés par des corps mal définis, par des êtres impersonnels dénués de substance, qui ont des noms sans être des choses et qui répandent autour d'eux un vague parfum de métaphysique. »

Puisque nous ne sommes pas encore à même de définir les poisons microbiens par leurs formules chimiques, nous sommes en droit de rechercher de quelles autres substances on peut les rapprocher par leurs propriétés.

Tous les auteurs qui se sont placés à ce point de vue sont unanimes à les rapprocher des diastases, enzymes ou ferments solubles; car ces termes sont synonymes. En effet la grande disproportion qui existe entre les effets produits et la petite quantité de matière suffisante à les produire, la non-instantanéité de leur action, et l'incubation qui la précède toujours quelle que soit la dose employée, leur adhérence aux précipités, leur sensibilité à la chaleur, à la lumière, toutes ces considérations

tendent à faire considérer comme des diastases les deux poisons microbiens les mieux connus, la toxine diphtéritique et la toxine tétanique.

Pour certains auteurs néanmoins, le mot de diastase ou d'enzyme ne correspond pas à une chose définie, parce que l'on a pu encore donner de ces corps une formule chimique déterminée, étant donnée l'impossibilité dans laquelle on a été jusqu'ici de les dégager des autres substances, obtenues en même temps dans leur préparation. Mais de ce que l'on ne sait même pas si les diastases sont azotées ou non, faut-il en conclure que l'on ignore leur existence, et n'existe-t-il que l'analyse chimique pour avoir des corps qui nous entourent une notion dans bien des cas suffisante?

Il est certain qu'il est difficile de donner des enzymes une définition qui contente tout le monde; l'on sait néanmoins que leur action élective sur certains corps a pour résultat des dédoublements, hydratations, et autres changements moléculaires, impossibles à obtenir sans leur présence dans des conditions d'expérimentation déterminées.

Prenons comme exemple les deux mieux connues, la sucrase ou invertine qui transforme en glycose le sucre de canne, et l'amylase qui change l'amidon en glycose. N'est-il pas merveilleux de voir se produire sous leur influence ces combinaisons chimiques nécessaires à l'assimilation de ces substances, dans des conditions de température, d'acidité, absolument compatibles avec l'existence des êtres animés, alors que pour les provoquer en dehors d'elles, l'on est obligé soit d'employer des acidités considérables, soit une température voisine de l'ébullition? Et ne suffit-il pas de propriétés pareilles pour autoriser le groupement dans une même classe de différentes substances douées du même caractère?

Certes, on ne peut que regretter que nos connaissances sur les enzymes soient encore si vagues; car leur étude touche de bien près au plus passionnant et au plus délicat des problèmes biologiques, le mécanisme même de la vie.

Mais leur formule chimique est-elle bien nécessaire à la compréhension de leur action qui doit nous préoccuper ici? Une comparaison, utile en ce qu'elle donne quelque chose de plus objectif à certaines de leurs propriétés, a été établie entre les diastases et les matières colorantes. Mais ce n'est que reculer le problème; car l'explication du phénomène de la coloration de certaines substances n'est pas encore élucidée; bien plus il semble résulter de recherches récentes, que les corps auxquels nous attribuons cette propriété, comme les couleurs d'aniline, en sont dénués lorsqu'on les prépare à l'état de pureté chimique. Et d'abord avant de chercher à déterminer ce qu'une substance contient de carbone, d'hydrogène, d'oxygène et d'azote, il semble qu'il faudrait établir qu'elle est analysable et en un mot démontrer que les enzymes sont des corps chimiquement définissables.

Il nous semble (mais ce n'est là, bien entendu, qu'une hypothèse personnelle) que rien n'est moins certain. Les propriétés des diastases tendent beaucoup plus à les rapprocher des agents physiques tels que la chaleur, l'électricité, que des composés chimiques agissant par suite de leur constitution moléculaire. En effet, les diastases ne se détruisent pas dans leur action, elles ne se combinent pas elles-mêmes aux corps sur lesquels elles agissent; les réactions qu'elles provoquent, la chaleur ou l'électricité sont le plus souvent capables de les produire, et l'adjuvant qu'elles trouvent dans l'acidité ou l'alcalinité du milieu, ces deux agents physiques n'en ont-ils pas aussi bien souvent besoin dans leur action?

Nous ne voulons pas nous laisser entraîner trop loin par la discussion de ce sujet bien au-dessus de notre compétence.

Qu'il nous suffise de dire que rien ne démontre la fausseté de cette manière de voir. Les diastases peuvent parfaitement être des forces et non des corps, des mouvements et non des agrégats moléculaires. Comme telles, elles ont besoin d'un substratum qui est le plus souvent albuminoïde, mais peut être constitué par un autre corps sans changer leur essence et n'est pour elles que ce que le fer, par exemple, est au magnétisme.

Quoi qu'il en soit de leur nature, voyons s'il serait déraisonnable d'assimiler les toxines microbiennes aux diastases. Et d'abord il faut étudier ces toxines vis-à-vis du microbe, et non par rapport à leur action sur l'organisme animal; car si l'on veut rester dans un déterminisme rigoureux, on doit considérer leur toxicité comme un résultat contingent de leur action, mais non comme le but de leur production[1]. Or à quoi servent les diastases chez les animaux et végétaux supérieurs, sinon à donner aux substances alimentaires une forme sous laquelle elles soient plus facilement assimilables pour leurs cellules?

Il en est de même pour les micro-organismes; et les mieux étudiés au point de vue de leur action chimique, l'aspergillus, la levure, sont d'abondants producteurs de diastases variées, ayant pour résultats de transformer en matériaux par eux assimilables, les substances que l'on

1. L'identification presque complète, récemment établie entre les venins des serpents et les poisons microbiens par les beaux travaux de MM. Calmette, Phisalix et Bertrand, donne une bonne idée du rôle physiologique, rempli vis-à-vis des infiniment petits par les sécrétions bactériennes.

introduit dans leur milieu nutritif et qu'ils ne peuvent utiliser directement.

Quoique moins actifs, certains microbes pathogènes sécrètent eux aussi certaines substances en tout analogues aux enzymes, dont nous venons de parler. Entre autres, tous les microbes qui liquéfient la gélatine semblent le faire au moyen de ferments solubles, très différents les uns des autres, ainsi que cela résulte de recherches personnelles encore inédites. Pour ne parler que de faits publiés, nous avons cherché à établir que le streptocoque coagulait le lait à l'aide d'une véritable présure. M. Roger a fait la même démonstration pour le bacille du charbon.

A ce dernier micro-organisme, M. l'abbé Maumus prête également la propriété de transformer l'amidon en sucre, c'est-à-dire de sécréter une amylase, et MM. Hankin et Wesbrook lui attribuent également le pouvoir de produire des peptones et des albumoses aux dépens des matières albuminoïdes, c'est-à-dire d'engendrer un ferment protéolytique.

Nous pourrions multiplier les exemples, si ceux-là n'étaient pas suffisants. Mais là, une objection s'élève. Les travaux très consciencieux de M. Fermi ont établi que tous ces enzymes d'origine microbienne étaient dénués de propriétés toxiques.

Outre que la technique de cet auteur ne nous semble pas à l'abri de tout reproche, nous lui répondrons que cet argument ne prouve qu'une chose connue : c'est l'immense variété des ferments solubles et des produits auxquels ils peuvent donner naissance; car si les uns ne sont pas toxiques, les autres peuvent l'être.

Toutes les albumines sont-elles toxiques, pourrions-nous répondre à notre tour aux partisans de l'hypothèse des toxalbumines?

Au reste il n'est pas absolument vrai de dire que les diastases les plus connues sont totalement dénuées d'effets pathogènes; et dans un rapport à l'Académie de médecine sur la communication de M. Roussy, ayant trait aux propriétés pyrétogènes de la levure de bière, M. Schutzenberger a été amené à attribuer à la sucrase un grand rôle dans la pathogénie de cette fièvre expérimentale.

Quant au mécanisme de cette influence des diastases sur l'organisme, la première question à se poser est la suivante. Le ferment exerce-t-il par lui-même son influence délétère, ou faut-il attribuer ce rôle aux substances qui prennent naissance par suite de leur action chimique? Les recherches de MM. Courmont et Doyon ont eu pour résultat de résoudre à la fois cette question en ce qui concerne la toxine tétanique, tout en établissant d'une manière, espérons-le, définitive, la nature diastasique de ce poison.

Se basant sur la nécessité de l'incubation dans l'action de la toxine, quelle que soit la dose employée, l'extraction du corps des animaux tétaniques, d'un poison ayant un effet convulsivant immédiat, et enfin sur l'immunité dont semblent jouir vis-à-vis de la toxique tétanique, les grenouilles maintenues à une basse température, ces auteurs arrivent aux conclusions suivantes :

La toxine tétanique est un ferment soluble, non toxique par lui-même, et produisant un poison analogue à la strychnine. Ce poison, dont la formation par la diastase nécessite certaines conditions de température, se retrouve dans le sang, l'urine, les muscles, dont il peut être retiré par l'ébullition, qui ne le décompose pas.

Tels sont les résultats des recherches de MM. Courmont et Doyon, qu'ils ont confirmés à nouveau dans un second

travail ayant pour but de donner de nouveaux détails sur le mode d'action et la préparation de ce poison strychnisant. Il s'en dégage le fait suivant qui pourrait mettre d'accord les partisans des diverses théories sur la nature des poisons bactériens, à savoir qu'il faut distinguer deux espèces de produits microbiens : la toxine primitive, produit de sécrétion active du microbe dans un but le plus souvent de nutrition, qui, introduite dans l'organisme ou dans un milieu contenant la substance sur laquelle la diastase peut exercer son action élective, donne lieu à des modifications chimiques dont l'un des résultats est la production de poisons agissant directement sur la vie cellulaire. Ces poisons sont des toxines secondaires dérivant de l'action des toxines primitives et qu'il ne faut pas confondre avec les poisons modifiés de M. Gamaleia qui résulteraient d'une modification dans la composition chimique de ces dernières.

Il est en effet certain que, quelle que soit leur origine, on a pu retirer des cultures microbiennes un grand nombre de corps, mal définis chimiquement pour la plupart, mais qui n'appartiennent certainement pas au monde des diastases. Parmi eux, on trouve les substances les plus différentes, les unes ne présentant qu'un intérêt purement chimique, d'autres attirant l'attention par des propriétés s'adressant plus directement à nos sens, comme des composés odoriférants, ou des pigments colorés. On connaît en effet les belles recherches de M. Gessard sur les variations dans la production des pigments par le bacille pyocyanique et les déductions si intéressantes au point de vue de la virulence qu'a faites M. Charrin de l'étude de la fonction chromogène de ce microbe.

Mais les substances qui doivent ici nous intéresser le plus, sont celles qui possèdent une action physiologique,

et sont par cela même susceptibles d'agir sur l'organisme.

Ces corps semblent être extrêmement nombreux, et nous n'insisterons pas ici sur les plus importants d'entre eux, les substances vaccinantes sur lesquelles nous aurons longuement à revenir à propos des vaccinations par les produits solubles. L'influence utile qu'elles semblent exercer sur l'organisme, ne rentre pas dans le cadre de ce chapitre. Nous retiendrons simplement le fait que, si l'on injecte à un animal des produits microbiens stérilisés par la chaleur et par cela même ne contenant plus ni diastases, ni autre poison coagulable ou altérable par la chaleur, on produit le plus souvent chez lui des accidents toxiques plus ou moins graves, que ces accidents soient ou non dus aux substances immunisantes.

Les effets physiologiques de ces poisons ont été analysés surtout avec grand soin par les élèves de M. Bouchard qui les considèrent comme distincts des substances vaccinantes. A l'aide de cultures stérilisées par la chaleur du bacille pyocyanique, M. Charrin a produit sur les animaux un grand nombre d'accidents. M. Roger a également étudié l'action élective sur le cœur de substances retirées des cultures du bacillus septicus putidus et du proteus vulgaris. Nous ne citons que pour mémoire les recherches de Manfredi et Travera qui ont retiré des poisons convulsivants et paralysants des cultures de streptocoque de l'érysipèle, de Selander qui a étudié les effets toxiques des cultures du bacille du choléra des porcs, etc. Dans certains cas même, les corps volatils se sont montrés actifs; tels, par exemple, ceux que l'on peut isoler par distillation des milieux sur lesquels s'est développé le vibrion avicide.

Mais nous n'avons parlé jusqu'ici que de l'action des produits microbiens, que l'on peut retrouver dans les

milieux de cultures des bactéries, et peu des bactéries elles-mêmes.

Est-ce à dire qu'elles soient par leur propre substance inoffensives, et ne semble-t-il pas que, si quelques affections comme le tétanos et la diphtérie, peuvent être expliquées sans elles, elles jouent un rôle capital dans le plus grand nombre des autres affections microbiennes.

Le streptocoque, le pneumocoque, le bacille de la tuberculose, provoquent un ensemble symptomatique que l'injection de leurs produits solubles ne reproduit que pour quelques esprits faciles à satisfaire. Leur présence semble nécessaire à la production de la maladie, et puisque nous avons vu plus haut que les premières théories étaient insuffisantes à expliquer leur action, nous devons nous demander s'il ne s'agit pas également là d'une action toxique. Les recherches de Grawitz, de Wysokovitch, puis de Buchner eurent pour résultat de démontrer l'existence dans le corps des bactéries de substances, produisant des effets inflammatoires pouvant aller jusqu'à la suppuration.

Mais c'est surtout l'histoire si mouvementée de la lymphe de Koch qui eut pour résultat de diriger l'attention sur les matières que l'on pouvait isoler du corps des micro-organismes. On sait en effet que le produit de Koch était un extrait à chaud par la glycérine, du corps des bacilles tuberculeux, et l'on connaît les propriétés merveilleusement électives de cette substance, qui, si elle n'a pas donné tous les résultats pratiques annoncés à la première heure, n'en a pas moins révélé des faits d'une importance théorique incontestable. D'autres corps analogues ont été extraits par Gamaleia du corps du vibrion avicide, par Spronck de celui du streptocoque de l'érysipèle, etc., etc. Il est donc désormais hors de doute que les corps bactériens ont par eux-mêmes une influence

toxique et il est probable que cette action du corps même de la cellule, de sa protéine, suivant le nom qui a été donné à ces substances, peut dans certains cas devenir prédominante.

Mais peut-être que de ce côté encore, a-t-on été un peu trop loin. Certains auteurs, M. Gamaleia entre autres, semblent faire provenir tous les poisons microbiens du corps même de la cellule. Nous serions d'accord avec lui pour reconnaître dans la cellule bactérienne vivante, l'origine de tous les composés toxiques ou non, que l'on peut retrouver dans les bouillons de culture. Ce nous semble même là une vérité un peu naïve. Mais M. Gamaleia semble dire que la diffusion de ces poisons est le résultat de phénomènes consécutifs à la mort du microbe; là l'assertion nous semble étrange, et il nous paraît peu conforme à l'observation, de dire que c'est à la mort et non à la vie des bactéries qu'est due leur action pathogène. Il est certain que pour certains micro-organismes dont la substance est renfermée probablement dans une enveloppe résistante, le bacille tuberculeux par exemple, la diffusion est moindre que pour d'autres; c'est pourquoi leur effet est moins rapide et ne se manifeste que lorsque le microbe est déjà dans l'intérieur des cellules, bien qu'il y soit encore vivant, ainsi qu'il est facile de le constater.

Du reste, cette différence dans la diffusion des substances actives dans le milieu de culture, se retrouve dans l'étude des diastases produites par les micro-organismes non pathogènes. On sait avec quelle facilité l'aspergillus niger laisse diffuser dans le liquide nutritif, la sucrase qu'il sécrète, tandis qu'au contraire certaines levures retiennent dans leur corps la plus grande partie de cet enzyme et n'en laissent diffuser qu'une petite quantité. Il est donc probable qu'il en est de même pour les bactéries pathogènes et que certaines retiennent dans leur substance

propre la plus grande partie de leurs sécrétions nocives, alors que l'on peut facilement retrouver ces substances dans le bouillon de culture des autres. Cela n'a rien qui doive nous surprendre et ne permet pas d'affirmer dans tous les cas que, seule, la substance qui compose le corps du microbe est toxique.

Nous devons faire aussi quelques remarques sur une autre assertion de M. Gamaleia à propos de l'hypothèse qu'il émet sur les poisons naturels et les poisons modifiés, théorie qui le conduit à une conception particulière de l'immunité que nous aurons à discuter plus loin. D'après lui, certains modes d'extraction et principalement le chauffage, altèrent le poison naturellement sécrété par le microbe et le transforment en un autre corps toxique qui serait le poison modifié. Voyons les faits sur lesquels cette hypothèse repose.

Le principal est certainement la différence qui existe entre les effets produits par la lymphe de Koch extraite à chaud du corps des bacilles tuberculeux et ceux qu'a obtenus Weyl qui procédait à froid et à l'aide de la soude caustique. Il est bien probable, d'après les résultats de ces inoculations, que les deux auteurs n'ont pas eu entre les mains le même corps. Mais ne peut-on pas supposer que leur procédé d'extraction étant différent, les substances isolées d'un composé aussi complexe que l'est probablement une cellule microbienne, varient avec le procédé, bien que les unes et les autres puissent préexister?

En effet, il est certain qu'à chaud M. Koch n'a pas pu obtenir de ferments solubles, tandis qu'ils auraient très bien pu être extraits par la méthode de M. Weyl. A cette explication si simple, M. Gamaleia préfère l'hypothèse de la transformation du poison de M. Weyl en celui de M. Koch sous l'influence de la chaleur. Nous lui ferons néanmoins deux objections. Si la tuberculine de Koch est

produite par la chaleur, on ne devrait pas la retrouver dans les produits tuberculeux qui n'ont pas subi cette influence. Or divers expérimentateurs, entre autres MM. Debove et Rémond, ont établi que l'on pouvait la déceler dans certaines sérosités tuberculeuses.

Par contre, si la chaleur transforme le poison de M. Weyl en tuberculine, l'inoculation de bacilles de la tuberculose tués par la chaleur, devra donner des résultats analogues à ceux obtenus par l'injection de lymphe de Koch.

Or, il n'en est rien, et il résulte de recherches de Prudden et Hodenpyl, et plus encore de celles de M. Straus et de Gamaleia lui-même, que les bacilles tués par la chaleur donnent « une maladie extrêmement semblable par la marche et ses lésions à la tuberculose produite par les bacilles vivants ».

L'opinion de M. Gamaleia sur les poisons modifiés nous semble donc insuffisamment établie pour que nous rentrions ici dans les détails chimiques dont il l'accompagne.

En résumé, nous devons admettre que les moyens d'attaque des microbes consistent surtout en action toxique soit de leurs produits de sécrétion directs, soit des corps résultant des modifications chimiques du milieu dans lequel ils vivent, soit enfin de la substance qui compose la cellule microbienne elle-même. Cette dernière considération doit nous faire souvenir toujours, dans l'étude qui nous occupe, qu'intoxication et infection ne sont pas absolument synonymes, quoi qu'en disent certains auteurs; et que dans la défense de l'organisme, on doit souvent s'occuper moins de la substance toxique que du microbe vivant qui l'engendre.

CHAPITRE III

DES MOYENS DE DÉFENSE DE L'ORGANISME DE L'ACTION DES PHAGOCYTES

Conditions de température, d'oxygénation, défavorables au développement de certaines espèces microbiennes. — Aérobies vrais, anaérobies vrais; aérobies et anaérobies facultatifs. — Que deviennent les cellules bactériennes introduites dans l'économie? — Élimination : loi de Wyssokovitch. — Destruction. — Phagocytose. — Notion générale du phénomène. — Cellules douées de propriétés phagocytaires. — Leucocytes : différentes espèces. — Endothélium vasculaire. — Cellules fixes du tissu conjonctif. — Cellules géantes. — Sensibilité des phagocytes. — Englobement des corps venant à leur contact. — Diapédèse : théorie de Conheim. — Rôle du système vasomoteur : théorie de Charrin et Gley. — Chimiotaxie. — Son rôle dans la diapédèse. — Expériences de Massart et Bordet, Gabritchewsky. — Chimiotaxie négative : quinine, acide lactique, choléra des poules. — Chimiotaxie positive de la cellule et des produits bactériens. — Influence de l'immunisation sur les propriétés chimiotactiques des leucocytes. — Sort du microbe englobé par le phagocyte. — Destruction. — Rôle des diastases. — Recherches sur les ferments solubles du pus. — Dégénérescence et enkystement des microbes. — Sort des spores. — Temps nécessaire à l'englobement des microbes, à leur destruction. — Destruction à deux degrés : leucocytes polynucléaires et leucocytes mononucléaires. — Leucocytes polynucléaires et endothélium vasculaire.

Ainsi que nous l'avons vu dans le chapitre précédent, deux choses sont à redouter au cours d'une maladie

infectieuse, c'est chronologiquement : d'abord l'action du microbe lui-même et les dangers résultant de sa pullulation, et ensuite l'intoxication par les produits qu'il engendre dans l'économie. Voyons par quelle méthode l'organisme cherche à conjurer ces deux dangers.

Un microbe est introduit dans le corps d'un animal : quelles sont les raisons qui peuvent l'empêcher de se développer?

Il se peut d'abord qu'il ne trouve pas, dans le milieu où il est transporté, des conditions favorables à sa pullulation, et alors il meurt sur place sans que l'organisme envahi se soit départi d'un rôle purement passif. Or, pour la vie de chaque bactérie, il est nécessaire d'un concours de certaines circonstances physiques et chimiques.

Parmi les premières, il faut placer la température, dont l'influence est intéressante à étudier, comme cause d'immunité chez certains animaux. Certains microbes, en effet, se montrent assez difficiles à ce point de vue; par exemple, le bacille de la tuberculose qui ne peut pas se développer au-dessous de 30 degrés, le bacille du charbon qui, au-dessus de 40 degrés, commence à ne donner que des cultures profondément modifiées dans leurs propriétés. Il en résulte que ces bacilles inoculés à des animaux n'offrant pas la température qui leur est favorable, ne pourront point y pulluler, et par cela même, l'infecter tant que les circonstances resteront les mêmes.

Prenons les exemples cités plus haut ; si l'on inocule à un lézard ocellé le bacille de la tuberculose aviaire à la température ordinaire, ce microbe ne produira sur lui aucun effet pathologique, et la preuve que, dans ce cas, cette immunité est bien due à la température, c'est que si l'on maintient l'animal dans une étuve chauffée

à 34 ou 37 degrés, il y meurt au bout de peu de temps en présentant de nombreuses masses caséeuses : les animaux témoins ne semblent pas souffrir de cette température. Pour les températures supérieures, nous rappellerons l'exemple classique de la poule qui, réfractaire au charbon, grâce à la température normalement élevée de son corps, 42 degrés, y devient au contraire sensible si on la refroidit artificiellement au-dessous de 40 degrés.

Mais ce n'est là que l'exception ; car, au contraire, la plupart des bactéries s'accommodent à merveille de la température normale des mammifères, et c'est presque toujours entre 30 et 40 degrés, que se trouvent les conditions les plus favorables pour le développement des micro-organismes pathogènes.

Parmi les besoins chimiques des microbes, il faut placer au premier rang l'oxygène. Les uns ne peuvent l'emprunter à ses combinaisons les plus instables et n'utilisent que l'oxygène libre. Ce sont les aérobies vrais. D'autres, au contraire, sont tués par l'oxygène libre et prennent aux combinaisons chimiques qui en renferment l'oxygène dont elles ont besoin. Ce sont les anaérobies vrais. Enfin un certain nombre d'espèces peuvent s'accommoder de ces deux conditions et vivre presque indifféremment, comme les aérobies ou les anaérobies. Ils sont dits alors aérobies ou anaérobies facultatifs, suivant qu'ils semblent montrer une préférence pour l'un ou l'autre de ces deux genres de vie.

Voyons comment vont pouvoir se satisfaire ces différents genres de microbes dans l'intérieur de l'organisme. On y rencontre peu ou point d'oxygène libre, l'oxyhémoglobine étant une combinaison, instable, nous le voulons bien, mais enfin une combinaison. Aussi rencontre-t-on peu d'aérobies vrais parmi les microbes pathogènes, si nous négligeons quelques parasites de surface, plus ou

moins inoffensifs. Le *bacillus subtilis*, par exemple, type des aérobies vrais, n'est pathogène pour aucune espèce animale connue.

Les anaérobies semblent mieux pouvoir s'adapter à vivre dans l'organisme, et en effet, un certain nombre d'entre les plus terribles parasites appartiennent à cette classe; le bacille du tétanos, le vibrion septique, le bacille du charbon symptomatique en sont les meilleurs exemples. Ils semblent, du reste, affirmer leur répugnance pour l'oxygène libre, en évitant autant que possible la plus instable des combinaisons oxygénées de l'organisme, l'oxyhémoglobine. Aussi préfèrent-ils l'intimité des tissus à la circulation sanguine, et l'on sait que, entre autres, le bacille du charbon symptomatique, introduit par injection intra-sanguine, ne donne lieu qu'à une maladie insignifiante.

Mais là encore il ne s'agit que de cas particuliers, et la plupart des microbes pathogènes appartiennent à la troisième catégorie, celle des aérobies ou anaérobies facultatifs. Les conditions qu'ils rencontrent dans l'organisme sont donc parfaitement favorables à leur développement au point de vue de leur alimentation gazeuse.

Nous avons vu, dans le premier chapitre, qu'il en était de même au point de vue de leurs autres besoins de nutrition.

Les bactéries sont, en général, peu difficiles sur le choix de leurs aliments et la facilité avec laquelle on les cultive sur les bouillons, les sérums solidifiés d'un grand nombre d'espèces, montre surabondamment que ce n'est ordinairement pas par la famine que l'organisme cherche généralement à se débarrasser des parasites microbiens. Nous reviendrons plus loin sur les exceptions à cette règle.

Si l'organisme ne se départait pas du rôle passif que

nous lui avons prêté jusqu'ici, il serait donc facilement la proie des micro-organismes toutes les fois que ces derniers pourraient pénétrer dans l'intérieur de ses tissus; car si le tégument externe oppose à l'envahissement microbien une barrière le plus souvent suffisante, il est bien des points de l'économie, par exemple au niveau des orifices glandulaires du tube digestif, par où l'infection serait chose bien facile et constante, étant donné le grand nombre d'espèces pathogènes qui vivent en parasites dans l'intestin normal. Heureusement, l'organisme oppose une résistance vigoureuse, et non seulement se protège contre l'installation du microbe, mais encore le combat une fois implanté et en triomphe souvent en le faisant disparaître ou en le mettant hors d'état de nuire.

En effet, quelle que soit la petite quantité de germes introduits dans une inoculation, on doit se demander ce qu'ils deviennent dans l'organisme lorsqu'ils ne se développent pas. A plus forte raison, lorsqu'ils y ont pullulé abondamment, devons-nous chercher ce qu'il advient de tous ces corps microbiens qui se trouvent ainsi dans l'intimité des tissus. La première hypothèse qui s'est présentée à l'esprit a été l'élimination par les émonctoires naturels, et l'on a cherché dans l'urine, la salive, la sueur, et même le contenu intestinal, les micro-organismes pathogènes que l'organisme aurait ainsi expulsés de vive force. Mais après quelques espoirs, quelques faits intéressants acquis à la science, on a vu bientôt que tous les cas étaient loin de pouvoir s'expliquer ainsi, et que par exemple le rein, sur lequel étaient portées principalement les recherches, ne laissait passer les microbes que d'une manière exceptionnelle.

Berlioz, dans sa thèse, a établi le fait d'une manière définitive, et Wyssokovitch l'a rendu plus concret en le formulant sous forme de loi. D'après lui, les membranes

limitantes de l'économie ne peuvent pas se prêter à l'élimination des micro-organismes, tant qu'elles sont normales, et le passage des bactéries au travers d'elles est l'indice, non d'un phénomène physiologique curateur, mais d'une influence pathologique, d'une véritable complication.

Puisque les microbes ne sont pas éliminés, du moment qu'ils ne se retrouvent pas au bout d'un certain temps dans l'organisme, il faut donc en conclure qu'ils y sont détruits. La vérité de cette proposition fut vite reconnue.

Les difficultés surgirent seulement lorsqu'il s'agit de déterminer sous quelle influence cette destruction a lieu. Les uns voulurent y voir une influence purement humorale, les autres une action purement cellulaire. De nombreux faits furent de part et d'autre observés et invoqués à l'appui de l'une et de l'autre théorie. Ce sont les principaux d'entre eux que nous allons chercher à rapporter ici.

Contrairement à l'usage et pour procéder du mieux au moins bien connu, nous commencerons par l'étude de l'action des cellules sur les microbes.

On a donné le nom de phagocytose au phénomène de la destruction des bactéries par les éléments cellulaires. La violence avec laquelle a été attaquée cette théorie, a nécessité de la part de son auteur, M. Metchnikoff, de longues et patientes recherches. De nombreuses observations, les unes favorables, les autres défavorables aux données de cet expérimentateur, ont été publiées par un grand nombre de savants, et si les interprétations sont différentes, si le rôle attribué aux phénomènes intracellulaires varie suivant les auteurs, le fait fondamental a été observé d'une manière assez unanime pour pouvoir être considéré comme incontesté.

Si l'on inocule à un animal un micro-organisme

auquel il est moyennement réfractaire, il se produit une réaction inflammatoire au point d'inoculation, si celle-ci a eu lieu dans l'épaisseur d'un tissu ou dans une cavité séreuse. Si l'on prélève à périodes équidistantes une petite quantité de l'exsudat, l'on peut constater que les microbes, libres au début dans le liquide, sont peu à peu englobés par des cellules qui deviennent de plus en plus nombreuses. Si l'on poursuit l'observation, on reconnaît que le micro-organisme qui au début présentait son aspect normal, le perd peu à peu et peut disparaître complètement, s'il s'agit d'une bactérie peu résistante, ou dans le cas contraire prendre des formes absolument méconnaissables pour quiconque n'a pas suivi pas à pas cette transformation.

Cette dernière circonstance s'observe principalement lorsqu'il s'agit de micro-organismes présentant une grande résistance aux agents chimiques, comme par exemple celui de la tuberculose. Le fait brutal semble donc absolument acquis. Certaines cellules sont capables d'englober les micro-organismes et de leur faire subir des modifications très accentuées.

Ces cellules, en vertu de leurs propriétés spéciales, ont reçu le nom de phagocytes.

Peu de savants nient maintenant ce fait d'observation journalière et que l'on peut étudier avec les mêmes caractères du haut en bas de l'échelle animale, depuis l'organisme unicellulaire jusqu'aux êtres de la structure la plus compliquée. La seule différence est que, chez les premiers, la digestion intracellulaire est le seul mode de nutrition, au lieu que chez les seconds, il s'agit surtout d'un phénomène défensif. Mais si le fait est reconnu dans sa grande ligne, les divergences commencent bientôt, dès que l'on veut pénétrer dans les détails et les interprétations.

La première question qui se posait, était de savoir si toutes les cellules du corps des animaux supérieurs étaient capables d'englober et de modifier les micro-organismes, ou si cette propriété était le privilège de quelques-unes. Les faits ont démontré que la seconde hypothèse était la vraie. Les cellules dont les fonctions sont très différenciées, comme les cellules nerveuses, les cellules glandulaires, sont incapables d'exercer la phagocytose de l'aveu de tous les expérimentateurs; mais en ce qui concerne les autres, les opinions sont partagées. Tout semble néanmoins plaider contre le pouvoir phagocytaire des épithéliums de revêtement. Celui auquel on a le plus souvent attribué cette propriété, est certainement l'épithélium pulmonaire. Or, il résulte de recherches nombreuses, principalement de celles de Tchistovitch, que la phagocytose alvéolaire est exercée exclusivement par des cellules spéciales, connues sous le nom de cellules à poussières en France, de Matszellen en Allemagne, et que ces organites ne sont pas autre chose que des leucocytes nononucléaires, venus par diapédèse et spécialement chargés de la police pulmonaire.

Tous les auteurs sont néanmoins à peu près unanimes à faire jouer aux globules blancs du sang un rôle capital dans cette action cellulaire.

Nous ne donnerons pas ici la liste des travaux affirmatifs sur ce point à cause de son imposante longueur.

Que ce soit dans le liquide sanguin lui-même, que ce soit dans l'intimité même des tissus où ils parviennent en sortant des capillaires par les phénomènes de la diapédèse, les leucocytes, sauf quelques cas particuliers sur le mécanisme duquel nous reviendrons, sont susceptibles d'englober les microbes et de les détruire plus ou moins complètement. Ce sont les phagocytes par excellence.

Nous devons néanmoins spécifier lorsque nous parlons de cette action des globules blancs. On sait en effet depuis longtemps, et spécialement depuis les beaux travaux d'Ehrlich, que tous les leucocytes du sang ne sont pas semblables les uns aux autres, tant au point de vue morphologique qu'au point de vue chimique. On distingue en effet quatre espèces de leucocytes, surtout si on les étudie chez l'homme où les caractères semblent plus tranchés que chez d'autres mammifères et principalement le lapin.

Les lymphocytes, petites cellules, à protoplasma clair et à un seul noyau, prenant bien les couleurs d'aniline, et les leucocytes mononucléaires proprement dits, dont le noyau unique se colore aussi très facilement, quoique d'une manière moins intense que celui des précédents, sont réunis en une seule espèce par un certain nombre d'auteurs qui veulent y voir deux stades de développement d'une même cellule.

Puis viennent les cellules éosinophiles d'Ehrlich qui sont caractérisées par un noyau volumineux, peu colorable et par la présence dans leur photoplasma d'un grand nombre de grosses granulations, se montrant très avides des couleurs d'aniline acides et spécialement de l'éosine, d'où leur nom.

Enfin la quatrième variété, la plus intéressante, porte le nom de leucocytes polynucléaires et le doit à la multiplicité de ses noyaux, ou au moins aux formes bizarres qu'affecte ce dernier, lorsqu'il est unique. Le protoplasma de ces dernières cellules est le plus souvent homogène et reste incolore alors que le noyau prend très vivement les colorations.

Parfois néanmoins on oberve des granulations dans leur corps cellulaire; ces dernières se colorent alors par un mélange de couleurs acides et de couleurs classiques.

En raison de cette propriété, on les appelle leucocytes neutrophiles.

Chez certains animaux comme chez le lapin, ces globules blancs polynucléaires à granulations sont assez nombreux et les confusions auxquelles ils peuvent donner lieu dans ce cas, les ont fait encore désigner sous le nom de cellules pseudo-éosinophiles. Ces leucocytes polynucléaires sont de beaucoup les plus nombreux et forment à eux seuls les trois quarts environ des éléments blancs du sang.

Telles sont les diverses espèces de globules blancs dont nous n'avons pas à rechercher ici les différentes origines.

Vis-à-vis des microbes, les leucocytes mononucléaires proprement dits et les leucocytes polynucléaires sont ceux qui font preuve des facultés phagocytaires les plus marquées. Quant aux lymphocytes qui semblent être les formes jeunes, leur activité est moins grande. Entre le mode d'action des leucocytes mononucléaires et des polynucléaires, il semble ne pas exister une identité absolue. Les premiers semblent plus lents mais plus efficaces, les seconds plus rapides mais moins puissants.

Prenons par exemple des microbes peu résistants, le streptocoque ou le gonocoque. Les phagocytes qui s'en empareront seront toujours des cellules polynucléaires. S'agit-il au contraire des micro-organismes, sur lesquels les actions chimiques ont moins d'action, le bacille de la tuberculose ou de la lèpre par exemple. Les cellules polynucléaires qui les engloberont seront bientôt vaincues par eux et dégénéreront. Ils seront alors, contenu et contenant, absorbés par des leucocytes mononucléaires, qui leur feront subir les modifications que nous aurons à étudier plus loin. Cette distinction est intéressante à signaler pour montrer toute la délicatesse de ces réactions organiques.

Nous n'avons pas parlé de l'action phagocytaire de la troisième espèce de leucocytes, ceux que l'on désigne sous le nom d'éosinophiles.

Elle est en effet complètement nulle et jamais on n'a vu une de ces cellules englober un microbe ou un corps étranger : les granulations qu'elles contiennent et qui chez les oiseaux ou les reptiles ont la forme de bâtonnets ou de petits cristaux, ne proviennent pas de l'extérieur et semblent être élaborées par le corps même des cellules. Est-ce à dire pour cela que les cellules éosinophiles ne prennent certainement aucune part à la défense de l'organisme? Non certes, et nous verrons plus loin, à propos des alexocytes, le rôle indirect que quelques auteurs leur ont attribué.

Mais les globules blancs ne sont pas les seules cellules de l'organisme capables d'englober des micro-organismes et d'exercer ainsi la fonction phagocytaire. Après eux, il faut citer au premier rang, au point de vue de leur importance, les cellules endothéliales de revêtement vasculaire ou séreux, cellules qui se rapprochent des leucocytes tant par leur origine embryologique aux dépens du feuillet moyen du blastoderme, qu'au point de vue de leurs propriétés générales, entre autres la mobilité ou plutôt la contractilité bien établie par les travaux de Stricker, Klebs, Severini, Arnold, etc. Le rôle rempli par cet endothélium dans la protection du milieu sanguin contre les microbes, semble être d'un grand intérêt, ainsi que nous le verrons plus loin.

Bornons-nous ici à établir la réalité de ses propriétés phagocytaires.

C'est principalement dans les points où le revêtement endothélial n'est pas absolument continu, que cette fonction peut être le plus nettement observée.

Dans les capillaires hépatiques, par exemple, l'endo-

thélium est représenté par des cellules assez distantes les unes des autres, accolées aux travées hépatiques, de forme irrégulière, avec des prolongements leur donnant l'aspect étoilé. Décrites par Kupffer, elles furent d'abord prises pour des éléments nerveux. Asch leur attribua leur véritable signification et Ponfick démontra la propriété qu'elles possédaient d'englober les corps inertes introduits dans la circulation sanguine.

Meisser et Touton, dans des recherches sur la lèpre, établirent les propriétés phagocytaires de l'endothélium en ce qui concerne les cellules étoilées hépatiques vasculaires.

Il est facile de s'en convaincre *de visu* par des coupes de foie d'animaux sacrifiés après l'inoculation de bactéries, telles que le bacille de la tuberculose, le bacille du rouget du porc, le streptocoque. Dans ces cas-là, ainsi qu'il a été constaté par Wyssokowitch, Metchnikoff et nous-mêmes pour ce dernier microbe, les bactéries sont si nombreuses dans l'intérieur du protoplasma cellulaire qu'il devient parfois impossible de distinguer le noyau.

Les cellules sont distendues par les micro-organismes au point de présenter un volume beaucoup plus considérable qu'à l'état normal, obstruant la lumière vasculaire et donnant ainsi lieu aux petits infarctus si fréquents dans le foie, le rein, la rate, au cours des maladies infectieuses.

Quant aux cellules de l'endothélium des vaisseaux et des séreuses lymphatiques, on connaît, depuis les travaux de Ranvier et de Ribbert, la propriété qu'ils possèdent d'englober les corps étrangers. Au cours de l'inflammation de ces organes, on les trouve également bourrés de micro-organismes.

On a attribué également des propriétés phagocytaires aux cellules fixes du tissu conjonctif. L'origine mésoder-

mique de ces dernières pouvait le faire concevoir *a priori*; car on sait que ces éléments étoilés sont dus à la transformation sur place de cellules migratrices, provenant probablement des leucocytes. Telle est du moins la généalogie que leur assigne Metchnikoff.

Aussi certains auteurs leur ont-ils attribué un grand rôle dans les phénomènes de la phagocytose. On rencontre en effet certaines de ces cellules contenant dans leur intérieur des granulations, qui avaient été évidemment ingérées par elles. Après avoir admis cette dernière interprétration qui aurait rangé parmi les phagocytes les cellules fixes du tissu conjonctif, M. Metchnikoff est revenu sur son opinion et a admis que ces granulations avaient été englobées à une époque antérieure à la transformation des cellules migratrices en cellules fixes; ces dernières auraient donc, d'après cet auteur, perdu en se différenciant la propriété de faire acte de phagocytes.

A l'état pathologique, on rencontre souvent des micro-organismes dans des éléments cellulaires dont il semble difficile au premier abord de définir l'origine et qui ne ressemblent nullement aux éléments normaux. Nous prendrons pour exemple les cellules géantes du tubercule, dont le rôle phagocytaire, contesté par Weigert, a été néanmoins bien établi par Metchnikoff.

Elles se composent, comme l'on sait, de vastes éléments cellulaires, présentant un diamètre supérieur souvent à 100 μ et contenant un grand nombre de noyaux. Certains auteurs, entre autres M. Baumgarten et ses élèves, assignent comme origine à ces cellules, la prolifération des éléments fixes locaux, cellules épithéliales du poumon dans la tuberculose pulmonaire, cellules hépatiques dans celle du foie, rénales dans celle du rein.

Si l'on admet que la cellule géante jouit de propriétés phagocytaires, il faut par cela même attribuer ces

mêmes propriétés à ses éléments constituants, c'est-à-dire aux éléments épithéliaux.

Mais il n'en est pas ainsi; l'existence de cellules géantes dans l'intérieur des capillaires, par exemple au cours de la méningite tuberculeuse, rend difficile la généralisation de cette manière de voir, et du reste il résulte des travaux de Metchnikoff, Tschistovitch, Affanasieff, Armand Ruffer et surtout du récent mémoire de M. Borrel, que la granulation tuberculeuse est composée d'une réunion de cellules mésodermiques qui affluent vers les endroits où se trouvent les bacilles et englobent ces derniers. Les cellules géantes dérivent soit de la fusion de plusieurs de ces cellules, soit de la prolifération du noyau de l'une d'entre elles qui se segmente mais sans amener une division du protoplasma cellulaire. Nous aurons du reste à revenir plusieurs fois sur les phénomènes qui se passent dans l'intérieur de la cellule géante.

De toute manière, en tenant compte des phénomènes de phagocytose qui se passent dans l'ossification (ostéoclastes), dans les muscles (Metchnikoff et Soudakewitch), on peut admettre que les phagocytes appartiennent d'une manière générale aux cellules dérivant du feuillet moyen du blastoderme, qui les unes d'une manière continue, les autres à une certaine période de leur existence, jouissent du privilège d'englober les corps étrangers et entre autres les micro-organismes.

Les éléments cellulaires, ayant pour origine le feuillet externe ou le feuillet interne, semblent dépourvus de cette propriété.

Les cellules du feuillet moyen du blastoderme ont pour caractère commun presque général la contractilité, et en même temps sont, comme tous les éléments vivants, doués d'une certaine sensibilité ou plutôt d'irritabilité. Voyons, pour pénétrer plus avant dans l'analyse des

phénomènes de la phagocytose, à quoi leur servent ces deux propriétés dans la défense de l'organisme.

Si le micro-organisme vient au contact même de la cellule, le cas est simple. Il est en effet facile de constater *de visu* que le phagocyte, surtout s'il s'agit de leucocyte, émet des expansions pseudopodiques qui ont pour résultat l'introduction, dans l'intérieur de son protoplasma, de la bactérie avec laquelle il était en rapport immédiat.

On peut même voir dans certains cas la cellule enrouler dans son intérieur un bâtonnet microbien trop long pour être englobé tout entier. Cet englobement est dû à la sensibilité tactile des leucocytes, bien étudiée par MM. Massart et Bordet, qui ont constaté qu'un globule blanc, mis en rapport direct avec un corps résistant, cherche à se placer en contact avec lui par sa plus large surface possible. Vis-à-vis des microbes, la limite de cet acte est nécessairement l'englobement complet.

C'est là le mécanisme habituel très simple; nous verrons plus loin que, pour les cellules endothéliales des vaisseaux sanguins, on en a invoqué un autre. Ces dernières ne recevraient que de seconde main, par accolement cellulaire ou même fusion temporaire, les micro-organismes englobés par les leucocytes qui les apporteraient à leur contact.

Mais dans la plupart des cas le fait est plus complexe. Les micro-organismes sont introduits en trop grande quantité dans une portion de tissus où les phagocytes ne se rencontrent qu'en trop petit nombre, pour arriver à triompher. Deux moyens sont possibles pour accroître leur chiffre et les mettre ainsi en force de résister : la multiplication sur place ou l'arrivée des renforts.

Les deux moyens sont employés, mais le premier, seul admis pendant longtemps, est négligeable, par rapport à la prédominance considérable du second. Cet apport de

nouveaux phagocytes sur le lieu du combat, est produit par le phénomène décrit par Conheim sous le nom de diapédèse. Les leucocytes sortent des vaisseaux et affluent en masse au point infecté.

Tel est le fait; cherchons à en pénétrer les causes.

Nous serons brefs sur l'hypothèse émise par Conheim, qui faisait jouer le principal rôle à l'altération de la paroi vasculaire et regardait comme purement passif de leur part le passage des globules blancs. Entre autres objections, et elles sont nombreuses, on peut opposer à cette théorie les arguments topiques suivants :

D'abord s'il ne s'agit que d'une simple filtration, comment expliquer la diapédèse que l'on peut observer quelques minutes après la mort alors que tout mouvement du cœur a cessé?

Puis, comment se fait-il, si les cellules sont passives, que les globules blancs sortent en grande quantité des vaisseaux et que les globules rouges, moins volumineux, très élastiques, n'émigrent qu'en petit nombre. La réfutation, tirée de la situation périphérique des leucocytes dans la veine liquide en mouvement dans le vaisseau, est certainement insuffisante. Ce dernier fait est pourtant intéressant à signaler.

L'émigration des leucocytes à travers la paroi vasculaire est généralement précédée de la formation, le long de cette paroi, d'une zone liquide animée d'un mouvement moins rapide et dans laquelle viennent se collecter les leucocytes.

La formation de cette zone et l'accumulation des leucocytes à ce niveau sont favorisées par la dilatation vasculaire qui, comme on le sait, est un phénomène des plus constants dans l'inflammation. Mais l'essence même du phénomène semble liée à des causes mécaniques et non à l'activité des leucocytes, puisqu'il se produit même

dans le cas où les leucocytes ont été anesthésiés par le chloroforme ou l'aldéhyde (Massart et Bordet).

Quant à la cause mécanique, qui agit en cette occasion, elle est encore peu connue et l'explication de Chklarewsky, basée sur la moindre pesanteur spécifique des globules blancs, ne semble pas pouvoir s'appliquer à tous les cas.

Mais ce ne sont là que phénomènes préparatoires, nous avons hâte d'arriver à l'acte principal, la sortie des leucocytes hors des vaisseaux.

Tous les auteurs sont unanimes maintenant à l'attribuer à l'activité propre des leucocytes qui se frayent un passage à l'aide d'expansions pseudopodiques. Néanmoins les uns font une part plus grande aux mouvements amiboïdes des cellules, les autres à l'état de la paroi vasculaire.

Il est hors de doute en effet que ce dernier facteur est une condition importante de la diapédèse ; Metschnikoff admet une participation de l'endothélium vasculaire, qui aiderait la sortie des cellules grâce à sa contractilité. Il fait remarquer toutefois que cette contractilité n'est pas absolument nécessaire puisque les leucocytes peuvent traverser des membranes non contractiles, comme le tissu épithélial des vertébrés (Stoehr) ou des ascidies, chez lesquelles le phénomène est encore plus net.

La dilatation vasculaire et la diminution de vitesse du courant sanguin qui lui est consécutive, sont également des conditions très favorables à l'exégèse des globules blancs. Or ces deux phénomènes, en dehors de l'action adjuvante de la pression moindre des tissus enflammés signalée par Kuss et Landerer, sont principalement sous l'influence du système nerveux.

Cette ectasie est en effet placée sous la dépendance du grand sympathique et est produite par la section ou l'inhibition de ce nerf. Cette dernière peut prendre pour

point de départ le centre vaso-dilatateur, en vertu d'un réflexe ayant son origine à la périphérie, et un nerf sensitif comme voie centripète.

Si l'on sectionne le nerf grand sympathique, amenant ainsi une dilatation vasculaire artificielle, la diapédèse se trouve facilitée, et si l'on provoque une inflammation microbienne ou autre, la guérison sera plus rapidement obtenue. Tel est le résultat des expériences de Samuel, Roger, Snellen, Ochotine, etc.

Le résultat inverse peut être observé si l'on sectionne au contraire le nerf sensitif, empêchant ainsi le réflexe vaso-dilatateur de se produire ; la guérison est au contraire plus lente et la diminution de la diapédèse est le résultat de l'absence de dilatation vasculaire.

Les phénomènes vaso-moteurs jouent donc un rôle dans la diapédèse, ce rôle semble important, mais faut-il en faire le *primum movens* de cet acte, et l'apport des leucocytes sur le lieu de l'envahissement microbien doit-il être complètement subordonné à l'intégrité des fonctions vaso-dilatatrices ?

Telle est la question posée par MM. Charrin et Gley, lorsqu'ils prétendent que l'absence de diapédèse, chez les animaux sensibles au bacille pyocyanique, est due à l'affaiblissement des centres vaso-dilatateurs sous l'influence des poisons microbiens et spécialement des produits volatils. Pour eux, l'immunité résultant de la vaccination serait due au renforcement des centres vaso-dilatateurs, qui deviendraient insensibles à cette action toxique.

Certes cette explication, qui a été reprise par MM. Gamaléia et Charrin à propos du vibrion avicide, est ingénieuse, mais elle a le tort de ne pouvoir être généralisée.

En effet, comment expliquer la migration des phago-

cytes vers les microbes chez les animaux inférieurs où l'on ne trouve pas de vaisseaux? Et du reste l'interprétation même du fait est contestable. Dès l'abord, une ardente polémique a été engagée à ce sujet entre MM. Massart et Bordet d'une part et Charrin et Gley de l'autre.

Des faits intéressants ont été rapportés au cours de cette discussion.

Dans combien d'inflammations et non des moins graves, en effet, observe-t-on une dilatation vasculaire très nette, donnant même lieu à une abondante exsudation de sérosité, dans laquelle on ne trouve qu'une très faible quantité de leucocytes. La dilatation vasculaire peut même parfois être plus considérable chez les animaux sensibles que chez les réfractaires, et la diapédèse, au contraire, plus marquée chez ces derniers. Enfin il est curieux de voir que chez ceux qui ne présentent qu'une diapédèse peu marquée, les leucocytes sont indifférents aux microbes introduits directement dans le sang, et ne cherchent nullement à les englober.

Ni les phénomènes mécaniques, ni la dilatation vasculaire avec son cortège de phénomènes nerveux ne suffisent donc à expliquer en totalité le phénomène de la diapédèse dans toutes ses modalités. Il faut donc songer à l'initiative des globules blancs et là on trouvera une série de faits du plus haut intérêt.

Les leucocytes présentent en effet une sensibilité propre qui leur permet de se diriger activement vers un but. Comme toutes les sensibilités, la leur peut se décomposer et sa modalité la plus intéressante au point de vue qui nous occupe est sans contredit leur sensibilité chimiotactique, c'est-à-dire la propriété d'être attirés par certaines substances et repoussés par d'autres.

Le rôle capital que l'on fait jouer à ce phénomène dans le mécanisme intime de l'immunité nécessite que

nous entrions dans quelques explications à ce sujet. Pour cela nous ne saurions mieux faire que de retracer en quelques mots l'historique des recherches qui ont été faites dans ces dernières années, sur cette propriété des corps vivants.

C'est sur des végétaux inférieurs qu'elle a été découverte par M. Pfeffer, puis étudiée par MM. Engelmann et Stahl; voici les expériences de ces derniers auteurs :

Un plasmodium, l'œthalium septicum, est placé sur les parois d'un verre humide. Si l'on verse dans ce verre de l'infusion d'écorce de chêne, milieu où il vit d'ordinaire, le végétal se dirige aussitôt vers elle. Si, au contraire, dans un liquide dans lequel il baigne en partie, on ajoute une solution de glucose, il s'éloigne rapidement. Mais si l'on répète plusieurs fois l'expérience, le plasmodium s'accoutume à la solution sucrée et au lieu de la fuir, il finit au contraire par se diriger vers elle.

Tel est le phénomène au complet, et pour la facilité du langage, on dit que dans ces expériences, l'écorce de chêne est douée d'une chimiotaxie positive, puisqu'elle attire, et la solution sucrée de chimiotaxie négative puisqu'elle repousse. Nous reviendrons plus loin sur la troisième partie de l'expérience.

Ces actions de diverses substances ont été observées tour à tour chez les myxomycètes (de Bary), chez les filaments séminaux des fougères (Pfeffer), chez les bactéries (Pfeffer). Chez ces dernières le phénomène d'attraction vers telle ou telle substance nutritive est assez marqué pour qu'Ali-Cohen ait voulu faire de cette propriété une méthode de séparation des bactéries.

L'application de cette propriété d'attraction ou de répulsion aux cellules animales et spécialement aux leucocytes, a été pressentie par Metchnikoff et nettement formulée par Peckelharing.

Cet auteur ayant imbibé et placé sous la peau de grenouilles des tampons d'ouate imbibés, les uns avec des liquides indifférents, les autres avec des cultures charbonneuses, constata que ces derniers étaient remplis de leucocytes au bout de peu de temps, tandis que les premiers n'en contenaient qu'un petit nombre.

Mais ce furent MM. Massart et Bordet qui, les premiers, instituèrent un grand nombre d'expériences sur les propriétés chimiotactiques des cellules, en introduisant sous la peau d'un animal de petits tubes fermés par un bout et contenant le corps dont on veut rechercher l'influence. En cas de chimiotaxie positive, les leucocytes pénètrent en grand nombre dans le tube où il n'y a plus qu'à les compter après un laps de temps déterminé, pour pouvoir traduire par des chiffres comparables la puissance relative des substances expérimentées.

Cette manière de procéder est excellente, et M. Gabritchewsky, dans le beau travail exécuté par lui dans les laboratoires de l'Institut Pasteur, n'a rien changé au dispositif expérimental. Après avoir établi que les leucocytes pénètrent dans les tubes non pas par suite d'une excitation mécanique, ni par suite d'un phénomène physique dû à la diffusion, mais bien en vertu des propriétés propres des substances contenues dans le récipient, cet auteur détermine l'action chimiotactique d'un grand nombre de corps soit chimiques, soit provenant de cultures microbiennes. Pour ces expériences, il se sert de grenouilles et de lapins; les leucocytes de ces derniers et des mammifères en général offrent une réaction beaucoup plus prononcée que ceux des animaux à sang froid.

On reconnaît ainsi que la plupart des cultures bactériennes attirent les leucocytes avec une certaine puissance, mais qu'au contraire ces cellules sont repoussées par

les produits du bacille du choléra des poules, l'acide lactique, la quinine, etc.

Nous citons ces trois derniers corps pour mettre en relief l'explication lumineuse qui résulte de la découverte de leurs propriétés négatives, pour l'interprétation de phénomènes connus déjà, mais encore inexpliqués.

En ce qui concerne la quinine, M. Binz, puis M. Disselhorst auraient constaté que le mésentère de la grenouille, arrosé d'une dissolution de quinine, ne présente pas de diapédèse de leucocytes.

Le premier avait attribué l'absence du phénomène à la paralysie des globules blancs par cette substance; le second, ayant reconnu que les leucocytes avaient conservé leurs mouvements amiboïdes, vit là une action de la quinine sur la paroi vasculaire. Si l'on tient compte au contraire de la chimiotaxie négative de la quinine, le phénomène s'explique de lui-même : les cellules blanches, ayant apprécié de l'intérieur du vaisseau la présence de cette substance pour laquelle ils semblent éprouver de la répulsion, s'abstiennent d'en sortir et la diapédèse n'a pas lieu.

Pour ce qui est de l'acide lactique, les expériences auxquelles nous faisons allusion plus haut touchent de plus près à l'infection. MM. Arloing et Cornevin, puis Nocard et Roux, ont réussi à inoculer à des animaux réfractaires le bacille du charbon symptomatique en y adjoignant une petite quantité d'acide lactique. On expliquait ce phénomène par la lésion locale produite par ce corrosif, bien que d'autres agents, même plus actifs, ne produisent pas les mêmes effets.

Avec la propriété chimiotactique négative de l'acide lactique, l'interprétation est des plus simples. Les leucocytes, en présence de cette substance répulsive, restent dans les vaisseaux, la diapédèse n'a point lieu et, sous

cet abri, le microbe peut proliférer en paix, puis ayant pourvu, suivant l'expression de M. Duclaux, à ses frais de premier établissement, il infecte bientôt toute l'économie.

Plus directe encore est l'application de la propriété négative des cultures du bacille du choléra des poules. On sait que dans cette affection, on trouve, chez les animaux très sensibles, une quantité énorme de bacilles dans le sang, mais en dehors des leucocytes. De même, au point d'inoculation, on n'observe point de diapédèse. La répulsion qu'éprouvent les leucocytes pour les produits ou la substance de ce microbe, explique comment ils le laissent développer sans mettre en action leur puissance protectrice[1].

Au contraire lorsque les produits bactériens ou la substance même des microbes exercent sur les leucocytes une influence attractive, ces derniers émigrent en masse vers le terrain envahi par les bactéries, et cette attraction a pour résultat nécessaire l'ingestion du micro-organisme par le globule blanc.

Nous insistons à dessein sur cette distinction entre les produits de culture et la substance même des microbes, parce que M. Buchner et ses collaborateurs, MM. Lange et Rœmer, ont prétendu que la chimiotaxie positive était exercée, non par les produits du microbe, mais par la matière même dont il était composé. Ce que nous

1. Dans un article récent, M. Wcrigo, cherchant à démontrer que la phagocytose est constante, surtout au début de l'infection, conteste aux leucocytes, cette propriété chimiotactique négative, et s'efforce d'établir qu'elle n'est point nécessaire pour expliquer les phénomènes phagocytaires. Il admet néanmoins que certains corps chimiques exercent sur les leucocytes une influence paralysante. Le résultat sera donc le même au point de vue qui nous occupe, que le leucocyte soit éloigné du lieu du combat, ou qu'il soit frappé d'impuissance.

avons dit à propos des poisons bactériens et de la toxicité du corps cellulaire pourrait s'appliquer également ici. Mais M. Buchner, que ses expériences ne semblent pas avoir autorisé à cette première affirmation, en émet une seconde plus importante et qui semble résulter d'une déduction un peu forcée.

D'après lui les leucocytes ne seraient attirés que par les microbes morts, par suite de la diffusion dans le liquide ambiant de la substance constituante de leurs corps. Cette conclusion dont les prémices sont caduques est en contradiction directe avec les faits, puisqu'il est facile de se convaincre que la leucocytose, la diapédèse et l'attraction leucocytaire en un mot, ont leur maximum au moment de la prolifération des microbes et non au moment de leur mort.

Mais là se pose une objection.

Comment expliquer si les phénomènes se passent ainsi l'immunité, non pas naturelle, parce que les leucocytes de toutes les espèces animales ne réagissent pas nécessairement de la même manière, mais l'immunité acquise, l'animal et le microbe restant les mêmes après comme avant l'immunisation? Un très intéressant travail de M. Massart a pour but de donner une interprétation de ce phénomène qu'il rapproche de la troisième partie de l'expérience de Stahl, que nous avons citée plus haut et qui montre comment, par une éducation préalable, une cellule vivante peut être attirée par une substance jouissant auparavant d'une propriété chimiotactique négative. Nous ne rentrerons pas dans l'analyse très détaillée de ce phénomène, faite par M. Massart, qui recherche si l'influence négative de certaines cultures virulentes est due à une insuffisance des substances attractives, à l'existence d'une substance répulsive ou au degré de concentration d'un corps doué de propriétés positives à

l'état de dilution, de propriétés négatives à l'état de solutions plus fortes.

A l'appui de cette dernière interprétation, il invoque l'intéressant exemple d'un infusoire flagellé, le tétramitus rostratus, attiré par une solution au vingt millième de carbonate de potasse et repoussé par une solution au millième. Les deux faits intéressants qui résultent de son étude sont surtout les suivants : les substances chimiotactiques négatives sont distinctes des substances toxiques; par exemple le bacille de la diphtérie attire d'autant plus qu'il est plus toxique. Cette première conclusion n'a rien qui doive nous surprendre; car il s'agit de corps s'adressant à des éléments cellulaires bien différents, la chimiotaxie s'exerçant sur les leucocytes, et les composés toxiques s'adressant dans la plupart des cas au système nerveux pour amener la mort.

En second lieu, et c'est surtout cela qui nous intéresse, les leucocytes des animaux immunisés ou naturellement réfractaires sont vivement attirés par des micro-organismes, exerçant sur les individus neufs une chimiotaxie négative. C'est ce qui résulte des recherches de l'auteur, ayant porté sur les microbes du charbon, du hog-choléra, du rouget du porc, etc. Il a pu constater par exemple que chez des lapins sensibles, l'action attractive du charbon virulent était nulle alors qu'elle se manifestait vis-à-vis des cultures de charbon atténué. Chez le lapin immunisé, au contraire, la réaction attractive était accentuée vis-à-vis des deux cultures.

On a beaucoup critiqué ces expériences; on a même voulu comparer à la fameuse action dormitive de l'opium, cette variation de la propriété chimiotactique qui existe dans un cas et n'existe pas dans l'autre. Mais l'on n'a qu'à se reporter à l'expérience primitive de Stahl, et au protocole des observations de Massart pour voir que si,

dans cet ordre d'idées, l'on n'a pas encore la réponse au dernier pourquoi, l'on commence à comprendre un peu comment les choses se passent dans les phénomènes de la phagocytose.

Le microbe une fois à l'intérieur du phagocyte, nous devons étudier quelles sont les modifications qu'il y subit. La plus radicale, comme aussi la plus fréquente, est la disparition pure et simple de la bactérie englobée par le leucocyte. Ses contours pâlissent peu à peu, se déforment; les matières colorantes sont de moins en moins retenues et dans un espace de temps plus ou moins long, on ne peut déceler par aucun moyen la présence du microbe à l'intérieur du phagocyte.

Cette disparition complète ne peut être expliquée que par désintégration de la substance du microbe sous l'influence de celle du globule blanc, en un mot par une véritable digestion intracellulaire.

Si nous procédons par analogie, nous constaterons d'abord que la nutrition chez les êtres unicellulaires se fait par ingestion de la matière alimentaire dans le protoplasma cellulaire, puis par sa dissolution dans ce milieu sous l'influence de l'action chimique des sucs digestifs de la cellule. Cette digestion intracellulaire a été bien étudiée par M. Metchnikoff et par M. Le Dantec, qui en ont signalé les particularités, comme par exemple la non-nécessité absolue d'un milieu acide pour l'action des diastases sécrétées par certaines cellules. C'est là un phénomène important sur lequel nous aurons à revenir.

Pour ce qui est des leucocytes, leur action destructive sur certaines cellules ou tissus est depuis longtemps connue.

On sait qu'ils absorbent des globules rouges et que ceux-ci disparaissent en ne laissant comme trace que quelques granulations pigmentaires; on sait également

le rôle joué par les ostéoclastes dans la résorption du tissu cartilagineux primitif. La résorption des muscles de la queue des têtards se fait aussi par un phénomène de phagocytose ainsi que cela résulte des recherches de MM. Metchnikoff et Soudakevitch. Les phagocytes peuvent donc digérer.

Cette digestion se fait-elle comme la digestion intestinale à l'aide de diastases? Le fait est probable. Dans un mémoire couronné par l'Académie de médecine et remis en 1890, nous avons établi que dans le pus de certaines suppurations à streptocoques, on trouvait des ferments solubles susceptibles de digérer l'albumine et surtout de liquéfier la gélatine avec une grande facilité. Nous nous sommes appesantis sur l'origine leucocytaire et non microbienne de ces diastases et l'avons démontrée par des expériences comparatives.

Ces ferments solubles auxquels nous nous sommes crus en droit de faire jouer un rôle important dans la pathogénie de la suppuration et la migration des abcès, ont été signalés peu après par Leber dans le pus d'un hypopyon, et lui aussi a reconnu leur propriété digestive sur la fibrine et la gélatine, et a signalé, comme nous, la facilité avec laquelle le pus perd ces propriétés par le chauffage, fait qui, réuni aux autres, corrobore l'idée de la présence de véritables diastases protéolytiques dans le pus.

Cette présence des ferments explique la présence de la peptone qui a été signalée depuis longtemps dans les globules du pus par Hofmeister, et le phénomène de la peptonurie, bien étudié par von Jacksh dans les grandes suppurations et les autres maladies infectieuses.

A cette théorie de la digestion, on a formulé une objection, tirée de l'analogie avec l'action de la pepsine. Les diastases peptonisantes, prétendent quelques au-

teurs, ne pouvant exercer leur action qu'en milieu acide, comment prétendre que des phénomènes de cet ordre peuvent se produire dans le sérum sanguin ou la sérosité inflammatoire qui sont alcalines? A cela nous pourrions répondre que l'on trouve, dans la physiologie des êtres vivants, assez d'exceptions apparentes aux lois de la diffusion pour admettre que certaines parties de l'intérieur des leucocytes puissent devenir acides sans que nécessairement cette acidité soit neutralisée par l'alcalinité des milieux dans lesquels ils vivent. L'histoire de la digestion des amibes offre, d'après M. Le Dantec, de nombreux exemples de ce fait. Mais mieux vaut ne pas avoir recours aux hypothèses et, quand on le peut, s'en tenir aux faits.

D'abord l'alcalinité du pus, où se produisent d'une manière intense les phénomènes de la phagocytose, n'est pas absolument constante. La chose est connue depuis longtemps puisque Delore avait cru en isoler un acide spécial, l'acide pyique. En second lieu l'acidité n'est pas nécessaire à l'action de toutes les diastases peptonisantes. Sans parler de la trypsine dont les conditions d'action ne sont pas encore bien déterminées, M. Le Dantec a démontré que la digestion de certains êtres inférieurs se faisait dans un milieu neutre.

Du reste, et c'est là le résultat de nos recherches personnelles encore inédites, il ne semble pas n'exister qu'un ferment leucocytaire pouvant peptonifier l'albumine et liquéfier la gélatine. Certains pus n'agissent qu'en milieu acide; d'autres seulement en milieu alcalin; malgré le grand nombre de nos observations, jamais nous n'avons rencontré de suppurations capables de produire indifféremment ces effets en milieu acide ou alcalin.

On peut du reste facilement suivre le processus *de*

visu, après l'englobement du microbe, la formation de vacuoles autour de lui comme au cours de la digestion chez les êtres unicellulaires, puis la disparition d'autant plus rapide que l'animal est plus réfractaire. Ces phénomènes ont été observés dans tous leurs détails sur les agents pathogènes du charbon, de la septicémie vibrionienne, de l'érysipèle, du rouget, etc., etc. Il est donc hors de doute que bien des micro-organismes disparaissent complètement dans l'intérieur des leucocytes, et il est d'autre part infiniment probable, malgré les assertions contradictoires de Netchæff et Schaeffer, que cette disparition est le résultat d'une véritable digestion intracellulaire.

Les choses se passent ainsi lorsque les microbes ne présentent pas une grande résistance à l'action destructive des phagocytes, mais il en est différemment pour les bactéries moins sensibles aux agents physiques ou chimiques, telles que le bacille de la tuberculose, aviaire ou humaine.

On sait en effet que chez l'homme l'on trouve ce bacille avec ses caractères normaux, dans l'intérieur de cellules tuberculeuses semblant remonter souvent à une date éloignée. L'inertie relative des phagocytes vis-à-vis de ce microbe a été un des arguments opposés à la phagocytose. Mais ce phénomène s'explique facilement si l'on voit la complication des moyens mis en œuvre pour détruire ce bacille par des espèces plus réfractaires que l'homme à la tuberculose.

Chez le spermophile, petit rongeur très commun dans la Russie méridionale, le bacille de la tuberculose aviaire ne produit qu'une infection localisée rarement suivie de mort. Si l'on suit le mécanisme de défense employé par ces phagocytes contre l'agent microbien, on observe le fait suivant. Le bacille devient plus gros et perd peu à

peu la propriété de fixer la coloration. Ensuite il se transforme en un corps jaunâtre, en forme de saucisson, dans l'intérieur duquel on voit un mince canal. Plusieurs microbes ainsi déformés se réunissent en une masse qui prend l'aspect caractéristique d'un morceau d'ambre et qui frappe l'attention par son irrégularité et sa coloration brunâtre. Ces transformations, qui ne s'observent jamais en dehors des cellules tuberculeuses, et sont en rapport avec un processus de guérison, sont évidemment le résultat d'une lutte entre le microbe et la cellule, que la masse ambrée soit sécrétée par le microbe pour se protéger ou par la cellule pour le mettre hors d'état de nuire. M. Metchnikoff, auquel on doit ces faits, se rallie à la première interprétation.

Encore plus nets sont les phénomènes décrits par le même auteur chez la gerbille d'Algérie; chez ce dernier animal, les cellules géantes des tubercules produits par l'inoculation du bacille de Koch, contiennent de petits corps calcaires très réfringents dont on peut suivre la formation pas à pas. Le bacille englobé s'entoure ou est entouré d'un grand nombre de capsules concentriques d'une substance amorphe et incolore qui s'infiltre peu à peu de phosphate de chaux, probablement sous l'influence de l'activité cellulaire des phagocytes. Le microbe est pour ainsi dire muré sur place, et ce processus est intéressant à rapprocher de la transformation calcaire en masse, qui constitue fréquemment le procédé de guérison de la tuberculose pulmonaire dans l'espèce humaine. De pareils corps calcaires ont du reste été décrits par Schuppel et Ziegler dans les cellules géantes de ganglions scrofuleux.

Enfin, dans certains cas, les leucocytes, incapables de tuer le microbe, se contentent de le retenir et de le paralyser dans son action nuisible.

C'est principalement vis-à-vis des spores bactériennes qu'ils se comportent ainsi. Inoffensives en effet par elles-mêmes tant qu'elles n'ont pas germé, ces spores présentent une résistance fort grande aux agents physiques et chimiques, résistance que l'on peut comparer à celle des graines des végétaux par rapport à la fragilité des tissus de la plante.

Aussi les leucocytes ne peuvent-ils pas exercer sur elles leur influence digestive avec autant de facilité. On sait bien, depuis les travaux de Metchnikoff sur la monospora bicuspidata, de Ribbert et Hildebrand sur les spores d'aspergillus, d'Enderlen et de Vaillard et Vincent, sur celles du bacille tétanique, que ces germes finissent par être détruits par l'action des phagocytes. Néanmoins un grand nombre d'auteurs ont reconnu que les spores pouvaient se conserver vivantes dans le corps pendant longtemps et étaient susceptibles de germer dès que l'on plaçait dans de mauvaises conditions vitales les phagocytes dans lesquels elles étaient enfermées. Wyssokovitch a démontré le fait pour les spores du bacillus subtilis; les mêmes conclusions ayant trait aux spores charbonneuses dérivent des travaux de Smirnoff, de Bitter, qui ont expérimenté sur des moutons communs, Lubarsch et Fischel qui se sont servis de grenouilles.

MM. Cornevin, Arloing et Thomas ont obtenu des résultats analogues en inoculant des spores du bacille qui produit le charbon symptomatique. C'est soit dans les organes (foie, rate, moelle osseuse), soit dans les ganglions (Phisalix) que les spores sont conservées dans l'intérieur des cellules.

Restait à démontrer que les phagocytes, en englobant les spores, excercent leur pouvoir protecteur et sont réellement les agents qui s'opposent à la germination.

L'opinion contraire a été soutenue avec acharnement

par M. Baumgarten, se basant sur les travaux de MM. Petruschky et Fahrenholz, ses élèves. Pour lui c'est le milieu séreux qui s'oppose à la germination et les phagocytes n'exercent qu'un rôle accessoire. Cette théorie, un peu risquée, si l'on veut relire les expériences sur lesquelles elle s'appuie et qui n'est qu'une variante de la théorie humorale sur laquelle nous reviendrons plus loin, cette théorie, dis-je, a été victorieusement combattue par les expériences de Metchnikoff, reprises ensuite par Trapeznikoff dans un travail sur le sort des spores dans l'organisme.

Les expériences sur lesquelles s'appuient ces derniers auteurs sont de deux ordres. Les unes démontrent que c'est bien aux phagocytes que l'on doit attribuer le rôle protecteur contre l'invasion des spores. Pour cela on protège momentanément des spores charbonneuses contre les cellules en les enveloppant dans un papier buvard qui s'imbibe des liquides organiques. Dans ces conditions, elles germent parfaitement et donnent naissance à des bacilles filamenteux.

La seconde expérience a pour but de démontrer que les spores englobées conservent longtemps encore leur pouvoir germinatif. En plaçant les phagocytes dans de mauvaises conditions vitales, par exemple en chauffant à 37 degrés des grenouilles ou en refroidissant des poules inoculées avec des spores, on fait apparaître chez elles la maladie et cela au bout d'un certain nombre de jours.

La persistance des spores dans l'organisme, pouvant ainsi donner lieu à la production de la maladie longtemps après l'inoculation, a pu faire croire dans certains cas à une véritable infection spontanée, par exemple pour le tétanos. Il ne s'agit là que d'un retard dans le développement, retard qui donne lieu à ce que l'on a nommé

le parasitisme microbien latent dont M. Verneuil, se basant sur la clinique, s'était fait le défenseur et que les expériences rapportées plus haut établissent sur des bases objectives.

Nous espérons avoir démontré dans différents travaux que ce qui est vrai pour les spores peut parfois l'être pour des espèces microbiennes inaptes à donner des germes, et que le streptocoque, par exemple, peut demeurer latent dans l'organisme, lorsque les phagocytes se trouvent affaiblis dans leur action par suite d'un état morbide, soit local (éléphantiasis), soit général (mal de Bright).

L'ensemble des phénomènes de la phagocytose consiste donc en dernière analyse dans l'englobement des micro-organismes par les phagocytes, englobement suivi de destruction dans les cas les plus simples, de simple immobilisation et mise hors d'état de nuire, lorsqu'il s'agit de microbes trop résistants ou de spores.

Tel est le fait si l'on considère un microbe et une cellule; voyons comment les choses se passent lorsqu'il s'agit d'un grand nombre de microbes inoculés à un organisme supérieur.

D'abord combien de temps faut-il aux cellules pour englober un micro-organisme? car la longueur prétendue de cet acte a été une des nombreuses objections soulevées à la théorie de la phagocytose. A M. Emmerich qui prétend qu'il faut au moins quinze minutes à un leucocyte pour englober une bactérie, nous opposerons le protocole des expériences de M. Werigo, qui a, dans un grand nombre d'inoculations, retrouvé les microbes à l'intérieur des cellules moins de deux minutes après l'injection. On peut donc considérer l'ingestion comme instantanée le plus souvent. Quant au temps nécessaire à la destruction complète, il est probable

qu'il varie avec la puissance digestive des leucocytes et avec la résistance de la bactérie mise en action.

Dans certains cas la disparition complète est très rapide. Si nous nous en rapportons à nos expériences sur l'érysipèle, nous constatons le fait suivant, maintes fois observé par nous : à l'embouchure des vaisseaux lymphatiques, les streptocoques qui s'y pressent avec les cellules sont la plupart extracellulaires et prennent bien la coloration. Dans les vaisseaux lymphatiques près de la plaque, tous sont intracellulaires et cèdent déjà plus facilement la matière avec laquelle on les colore. Plus loin, à la base de l'oreille par exemple, nos érysipèles expérimentaux ayant été produits par inoculation au sommet de l'oreille d'un lapin, plus loin, dis-je, il est nécessaire d'user de subterfuges et d'arrêter à moitié la décoloration pour pouvoir les mettre en évidence dans l'intérieur des leucocytes. Enfin il est impossible de les déceler par n'importe quelle méthode dans le ganglion auquel ces vaisseaux lymphatiques se rendent. La destruction a donc eu lieu entre la plaque et le ganglion, c'est-à-dire pendant un temps très court, étant donné ce que l'on sait de la rapidité de la circulation lymphatique et en admettant même que cette dernière soit ralentie en cas d'inflammation.

Dans le cas dont il s'agit, l'érysipèle, les phagocytes étaient représentés par les leucocytes polynucléaires, dont l'action est, comme nous l'avons dit, très rapide mais peu intense. Leur puissance était cependant suffisante pour amener à eux seuls la destruction complète du streptocoque.

Si le microbe est plus résistant, ou si, comme cela a été fait dans les expériences de Werigo, il est introduit directement dans le sang, les leucocytes polynucléaires semblent être encore au premier rang et englobent le

parasite. Dans le premier cas comme dans la tuberculose, insuffisants à la tâche, ils sont englobés, contenu et contenant, par les cellules mononucléaires (macrophages) qui cherchent à mener l'œuvre à bonne fin et y réussissent parfois.

Dans le second, c'est-à-dire en cas d'infection sanguine, les leucocytes polynucléaires englobent immédiatement les microbes, puis vont dans les capillaires les transmettre aux cellules endothéliales qui en achèvent la destruction. Ce fait est facile à constater ainsi que nous l'avons signalé depuis longtemps, en examinant les coupes d'organes, de rein par exemple en cas de mort par le streptocoque avec septicémie sanguine. Sur les coupes d'artères on voit en grand nombre des globules blancs contenant des streptocoques dans leur intérieur. Sur les coupes de veines, on n'en aperçoit au contraire aucun. On peut en induire, ainsi que nous l'avons fait, que, cellule et microbes y inclus, étaient interceptés au moment de leur passage dans les capillaires. Cette hypothèse a reçu pleine confirmation par les travaux de M. Werigo qui a démontré que les leucocytes porteurs de bactéries ou de granulations de carmin s'accolaient aux cellules endothéliales du foie ou de la rate (ses observations n'ont porté que sur ces deux organes) et leur transmettaient ainsi directement les corps étrangers animés ou non, dont ils étaient chargés.

De cet accolement des leucocytes du sang résulte leur disparition momentanée du sang qui donne lieu à l'hypoleucocytose augmentant jusqu'à la mort si l'organisme est vaincu, mais qui est bientôt remplacé s'il est vainqueur par une hyperleucocytose plus ou moins marquée.

CHAPITRE IV

DES MOYENS DE DÉFENSE DE L'ORGANISME (*Suite*)
DU ROLE DES HUMEURS

Propriété bactéricide des humeurs. — Expériences de Nuttal et Nissen sur la mort des micro-organismes dans le sang des animaux. — Objections tirées du changement brusque de milieu. — Observations de Buchner sur le rôle du sérum, de Behring et Nissen sur le sérum des animaux vaccinés. — Objections de M. Metchnikoff. — A quoi est due la propriété bactéricide? — Influence de l'alcalinité, des ferments sanguins. — Diastases de Josuhara et Ogata. — Origine leucocytaire de la substance bactéricide : alexocytes de Hankin et Kanthack.

Propriété atténuante des humeurs. — Travaux de l'école de M. Bouchard. — Expériences contradictoires.

Propriété antitoxique des humeurs. — Travaux de MM. Behring et Kitasato. — Conclusions de MM. Roux et Vaillard. — Nature des antitoxines. — Leur mode d'action. — Leur présence dans les différentes humeurs, sang, lait, salive, etc. — Leur origine. — Relations entre l'introduction de la toxine et la secrétion de l'antitoxine.

Propriétés préventives du sérum. — Faits positifs, demeurés sans explication satisfaisante. — Rapports inconstants entre la propriété préventive du sérum et l'immunité.

Dans tout le chapitre précédent, nous avons cherché à ne nous en tenir qu'aux observations et à éviter autant que possible les controverses souvent futiles, soulevées par la théorie de la phagocytose, et dont la longue histoire aurait pu nuire à la compréhension de ces faits si

simples. Néanmoins nous devons signaler ici, sauf à y revenir plus loin à propos des théories générales de l'immunité, l'objection fondamentale, faite à la phagocytose, celle qui, à voir le soin que M. Metchnikoff a mis à la réfuter, avait certainement le plus touché au vif son auteur.

Pour un grand nombre d'observateurs, en effet, l'œuvre destructive des phagocytes, admise à peu près par tout le monde en raison de sa constatation facile, n'aurait qu'un rôle secondaire. Les microbes seraient déjà à demi vaincus lorsque les cellules entreraient en jeu et ces dernières n'auraient le plus souvent que des cadavres à faire disparaître, ou du moins ne se trouveraient en présence que d'ennemis inoffensifs.

Nous aurons plus tard à discuter dans ses détails la vérité de cette assertion.

Pour le moment, recherchons à quelle puissante action les auteurs en question attribuent le premier rôle dans la défense de l'économie.

Avant que les expériences de Nuttall et Nissen aient orienté les esprits vers un horizon nouveau qui s'est, lui aussi, montré extrêmement fécond comme nous le verrons plus loin, les adversaires de la phagocytose étaient bien embarrassés de répondre à la question suivante :

Si les cellules n'agissent pas pour arrêter et détruire les microbes, à quoi attribuer le fait indéniable de leur disparition? Wyssokovitch prétendait bien qu'ils s'accumulaient dans les organes tels que le foie, la rate ; mais, en présence des faits, on ne pouvait admettre une persistance bien longue. Aussi les recherches des deux auteurs précités eurent-elles aussitôt un retentissement considérable. La propriété bactéricide des humeurs, entrevue par Traube et Gschleiden puis par Grohmann,

avait déjà fait l'objet des recherches de Fodor. Mais ce fut surtout sous l'inspiration de M. Flügge, que ses deux élèves, Nuttall et Nissen, établirent par un nombre suffisant d'expériences bien conduites que, si l'on ensemence *in vitro* le sang d'un grand nombre d'animaux, une quantité notable de germes y meurent sans se développer; parfois même ce liquide reste complètement stérile et l'on ne peut y retrouver aucun microbe vivant.

A ces constatations s'en joignaient d'autres non moins intéressantes à savoir que cette propriété du sang était extrêmement fragile, qu'elle était détruite par un chauffage à 55 degrés et que le temps lui-même semblait l'éprouver; car, peu d'heures après la sortie des vaisseaux, le sang devenait un bon milieu de cultures.

Après la constatation du phénomène vinrent les interprétations : les unes ne voulurent voir lui attacher qu'une importance minime et n'y voir que le résultat d'un transport trop brusque d'un milieu à un autre, s'opposant au développement de la bactérie en raison de phénomènes osmotiques. Il est certain qu'il y a du vrai dans cette manière de voir; elle s'appuie sur la dégénérescence plus ou moins rapide des microbes ensemencés sur des milieux divers, auxquels on ne peut songer à attribuer une influence vraiment bactéricide, qu'ils soient organiques comme l'albumine de l'œuf (Wurtz) ou inorganiques comme l'eau distillée (Curth Braem).

On peut du reste comparer ce fait à l'observation d'Hafkine sur les infusoires, qui meurent rapidement si on les transporte d'une eau dans une autre un peu dissemblable dans sa composition chimique. En opérant sur le bacille de la fièvre typhoïde, cet auteur est parvenu aux mêmes résultats et des faits analogues ont été rapportés par M. Freudenreich et M. Christmas.

Il est donc résulté des recherches entreprises à ce

sujet que si l'on transplante brusquement une colonie de microbes d'un milieu dans un autre très différent, un certain nombre de ses éléments meurent et que les plus résistants se développent.

Mais néanmoins cette explication ne peut rendre compte des différences que l'on peut constater entre les sérums d'animaux divers, par exemple de la propriété bactéricide du sang de lapin vis-à-vis de la bactéridie charbonneuse, opposée à la culture facile de ce même microbe sur le sang du chien Il est difficile d'admettre, entre ces deux fluides, des différences osmotiques suffisantes pour expliquer des résultats aussi différents. Il est encore plus difficile de les admettre chez un même animal avant et après l'immunisation.

D'autres auteurs attribuèrent dans cette action du sang le rôle le plus important aux cellules blanches ou rouges, soit par action chimique directe, soit par l'absorption par elles de tous les matériaux nutritifs (Emmerich). Ils s'appuyaient sur la disparition rapide des propriétés hors de l'organisme, indiquant une réelle influence vitale que l'on ne pouvait d'après eux reconnaître qu'aux cellules. Büchner en démontrant que le sérum pur, isolé de tout élément cellulaire, jouissait *in vitro* d'un pouvoir égal à celui du sang, put triompher de cette objection.

L'absence d'oxygène et la présence d'acide carbonique contenu normalement dans le sérum furent aussi invoqués dans l'explication du pouvoir bactéricide des humeurs, et il résulte des expériences de Christmas que ce sont là des éléments qu'il ne faut pas négliger.

Mais le plus grand nombre des auteurs, principalement en Allemagne, voulurent voir là un moyen très efficace de défense, d'aucuns disaient même le seul. En effet ce phénomène de la destruction des microbes

par les humeurs expliquait certains faits résultant de l'observation de quelques expérimentateurs. Christmas Dirking-Holmfeld avait vu chez le rat un grand nombre de bacilles charbonneux dégénérer hors des cellules ; Lubarsch, Nuttal, avaient observé le même fait chez la grenouille ; Bitter et Gamaleia chez le mouton vis-à-vis du virus atténué.

La théorie de la phagocytose sembla donc ébranlée et l'on substitua aussitôt la théorie de l'action bactéricide des humeurs. Les recherches continuèrent de part et d'autre et la controverse amena la découverte d'un grand nombre de faits intéressants pouvant s'interpréter les uns en faveur de la nouvelle théorie, les autres contre elle.

Le fait le plus intéressant, quelle que soit son interprétation, est celui qu'ont découvert Behring et Nissen ; car il montre combien est profond le changement apporté dans l'organisme par l'immunisation.

D'après leur expérience le sang du cobaye normal ne montre aucune propriété bactéricide vis-à-vis du vibrion de la septicémie aviaire auquel cet animal se montre très sensible : au contraire, si l'on vaccine un cobaye contre cette affection, son sérum se montre très bactéricide vis-à-vis de ce microbe. La conclusion qu'en tirent les auteurs est des plus simples : c'est le sérum qui détruit le microbe dans l'économie, et est par cela même l'agent à l'aide duquel l'organisme se défend.

Mais rien n'est simple en biologie, et l'on ne peut aussi vite généraliser des expériences *in vitro* à ce qui se passe réellement dans l'organisme. En effet, M. Metchnikoff, après avoir constaté la vérité du fait en dehors de l'organisme (vérité qui du reste, d'après les expériences récentes de Sanarelli, n'est que temporaire, le microbe après avoir subi une grave atteinte dans le

sérum des animaux vaccinés, recommençant à pulluler vers la vingtième heure), M. Metchnikoff, dis-je, a cherché à reproduire chez l'animal vivant les mêmes phénomènes, et a constaté que, dans la chambre antérieure d'un cobaye vacciné, les microbe de la septicémie aviaire se développait parfaitement jusqu'à l'arrivée des leucocytes, et, bien plus, y acquérait la propriété de se développer ensuite *in vitro* sur le sérum des animaux vaccinés. Ces expériences ont été vérifiées par MM. Pfeffer, Sanarelli.

Le fait découvert par MM. Behring et Nissen, tout en restant fort intéressant en soi, perdait par cela même la portée générale qu'avaient voulu lui donner ces auteurs.

Du reste, les résultats des observations faites sur des animaux variés étaient loin de montrer toutes une pareille conformité entre l'état réfractaire d'un animal et la propriété bactéricide de ses humeurs. Par exemple, pour le charbon, le sérum d'animaux naturellement réfractaires, comme le chien ou la poule, a offert un bon milieu de culture, alors que celui d'un animal sensible comme le lapin jouissait d'un pouvoir bactéricide assez marqué.

Néanmoins la coïncidence entre les propriétés du sérum et l'immunité d'une espèce animale semblait exister pour le rat blanc, et c'est surtout sur les propriétés chimiques du sérum de cet animal que se sont basées quelques-unes des explications que l'on a voulu donner au phénomène de la propriété bactéricide des humeurs.

S'appuyant sur l'alcalinité extrême du sang du rat, Behring attribua à cette réaction l'influence qu'exerçait ce sérum sur les microbes et en particulier sur la bactérie charbonneuse. Il établissait en même temps que cette alcalinité normale était due non à une base alcaline ou alcalinoterreuse, mais à un alcali organique, à une ptomaïne en un mot.

Malheureusement, malgré tout son intérêt, cette explication ne pouvait s'appliquer qu'au sang du rat et n'était pas généralisable aux autres espèces dont le sérum, doué du pouvoir bactéricide, ne présentait pas un pareil excès d'alcalinité. Aussi se mit-on en quête d'une explication plus générale.

On devait naturellement chercher à attribuer la propriété microbicide du sang à une substance chimique que l'on aurait pu rapprocher de l'antiseptique dont, d'après Gamaleia, les organismes sont imprégnés au déclin d'une affection curable. La fragilité de ce pouvoir détruit par un chauffage à 55 degrés attirait l'attention sur les plus instables des substances composant l'organisme, c'est-à-dire les matières albuminoïdes. Aussi fut-il considéré par les uns comme inhérent au fibrinogène des tissus (Woldridge), par les autres comme fonction de substances albuminoïdes particulières auxquelles Buchner donna le nom d'alexines, de globulines de défense.

Cette opinion rencontra un grand nombre de partisans principalement en Angleterre (V. discussion à la Soc. de pathologie de Londres, 16 fév. 1892) et en Allemagne. Il résulte du reste des expériences de Christmas que les substances albuminoïdes du sérum, précipitées par l'alcool et redissoutes dans l'eau, deviennent très difficilement assimilables pour les microbes.

En présence de ce pouvoir dont la rapidité et l'intensité étaient peut-être un peu exagérées par certains auteurs, il était naturel également de songer aux diastases, la présence de certains corps jouissant de proprietés analogues ayant été démontrée dans le sang par M. Lépine. Cette propriété bactéricide du sérum pouvait être également rapprochée heureusement de l'action destructive exercée par le sang d'un animal sur les globules san-

guins d'une autre espèce, action décrite par M. Darem berg sous le nom de pouvoir globulicide du sérum. Récemment M. Hayem a attiré aussi l'attention sur les propriétés coagulantes du sérum d'une espèce animale sur le sang des autres espèces et incline à attribuer ce pouvoir à la présence de ferments.

Deux observateurs japonais, Ogata et Josuhara, prétendirent avoir isolé du sang de la grenouille et du chien un ferment soluble, qui, en quelques minutes, détruisait le bacille charbonneux et qui, introduit dans le corps d'autres animaux, avait le pouvoir de les immuniser.

L'isolement de la substance chimique semblait donc faite, et la théorie établie sur des bases expérimentales solides. Malheureusement les faits énoncés par le professeur Ogata ne purent être reproduits. Diverses expériences de contrôle, entre autres celles d'Enderlen, de Petermann, de Roudenko, amenèrent un revirement dans l'opinion, en apportant des résultats négatifs. Et il fallait bien avouer que la substance microbicide du sérum était encore à isoler.

Du reste quelle pouvait être l'origine de cette substance bactéricide? Se formait-elle directement dans le sang, ou était-elle le produit de l'activité vitale soit des éléments figurés du sang, soit des cellules des organes. C'est à cette dernière opinion que s'était d'abord arrêté Hankin qui, en parlant des protéides défensives, globulines de défense ou alexines, suivant les différents noms donnés aux matières produisant l'influence bactéricide du sang, avait cherché à localiser leur origine dans la rate, et à établir expérimentalement cette donnée.

Plus tard l'opinion de cet auteur s'est un peu modifiée quant à l'origine de ces globulines défensives.

Pour lui et pour Kanthack, autre expérimentateur anglais, c'est aux leucocytes éosinophiles qu'il faut attribuer cette sécrétion. D'après eux, ces cellules en se débarrassant des granulations, qui, comme nous l'avons vu, se trouvent en grand nombre dans leur protoplasma, communiquent au sérum leurs propriétés bactéricides qui se trouveraient ainsi en rapport direct avec le nombre des leucocytes éosinophiles. Ce n'est que lorsque les microbes ont subi l'influence de cette sécrétion, qu'ils sont susceptibles d'être englobés par les autres phagocytes.

Cette théorie, dans laquelle les leucocytes éosinophiles jouent le rôle de précurseurs des autres espèces de globules blancs, a reçu le nom de théorie des alexocytes. Elle a été vivement combattue par M. Metchnikoff, qui lui a opposé les faits suivants : 1° Les leucocytes éosinophiles, plus communs chez les animaux à sang froid, augmentent de nombre surtout dans les maladies non microbiennes (leucocythémie, asthme), mais au contraire leur chiffre ne semble pas se modifier au cours des maladies infectieuses (Ehrlich, Schwarze, Ribbert, Fink, Ridder, Botkin, Tchistowitch, etc.). Dans cette évaluation numérique, il faut du reste se garder de confondre les leucocytes éosinophiles vrais qui, ainsi que nous l'avons vu plus haut, n'ont pas d'action phagocytaire, avec les leucocytes pseudoéosinophiles ou neutrophiles, qui sont au contraire des phagocytes énergiques. Or, cette erreur. dans laquelle on tombe fatalement lorsque l'on se sert du lapin, comme animal d'expérience, ne semble pas avoir été évitée dans les travaux de MM. Hankin et Kanthack.

2° Ce travail préparatoire nécessiterait forcément un temps plus ou moins long ; or, après les travaux d'un grand nombre d'auteurs (Czaplewsky, Trapeznikoff,

Werigo), la phagocytose commence immédiatement après l'inoculation.

3° Enfin, la présence des cellules éosinophiles n'est pas nécesssaire à la défense de l'organisme. L'humeur aqueuse des animaux peut présenter *in vitro* des propriétés bactéricides, alors qu'elle est totalement privée d'éléments figurés, et, de même chez les invertébrés, la phagocytose s'opère très bien, alors que ces animaux ne possèdent pas de cellules éosinophiles.

Nous voyons donc par ces quelques aperçus, que le but de cet ouvrage force à être incomplets, que, si la théorie bactéricide des humeurs n'a pas triomphé des arguments qu'on leur a opposés, elle a eu pour résultat d'apporter à la science des faits nouveaux, du plus haut intérêt, et de diriger les recherches d'un côté jusque-là peu exploré. Aussi, malgré le grand nombre d'objections que l'on a pu lui opposer et sur lesquelles nous reviendrons succinctement en parlant des théories générales de l'immunité, elle a conservé en France et en Allemagne des partisans dévoués, qui ont cherché à la concilier avec les faits, en apportant des atténuations à ce que le mot bactéricide avait de trop absolu.

Au lieu de prétendre que l'action du sérum sanguin a pour résultat de tuer les microbes pour protéger l'organisme, ces auteurs, entre autres les élèves de M. Bouchard, MM. Charrin et Roger, admirent qu'il ne s'agit là que d'une atteinte plus ou moins profonde portée à leur vitalité, une atténuation en un mot, qui les livre sans défense à l'action destructive des phagocytes. C'est à cette manière de voir que l'on a donné le nom de théorie de l'action atténuante des humeurs dont nous aurons à étudier plus loin le rôle dans la genèse de l'immunité.

Cette ingénieuse explication est basée sur des faits très

intéressants, qui ont mis sur la voie d'autres découvertes plus importantes encore. M. Charrin, par exemple, a démontré que, cultivé sur le sérum des lapins vaccinés, le bacille pyocyanique se développait moins bien que sur celui des lapins sensibles et n'y produisait peu ou pas de matière colorante.

La bactéridie charbonneuse, d'après cet auteur et M. Gamaleia, se modifie également d'une manière profonde si on l'ensemence dans le sérum d'animaux réfractaires; les courts bâtonnets qui y prennent naissance présentent des formes accentuées d'involution ; il en est de même du bacille du charbon symptomatique cultivé comparativement sur le sérum des animaux sains et vaccinés. Néanmoins cette règle des modifications morphologiques n'est pas absolument générale, et M. Roger, cultivant sur le sérum de lapins sains, et de vaccinés, le streptocoque de l'érysipèle, a obtenu sur ce dernier milieu des cultures qui ne le cédaient en rien aux autres, sous le rapport de l'abondance, de la longueur et de la conformation des chaînettes. Mais, alors que les microbes développés sur le sérum de l'animal sain se montraient très virulents, on n'obtenait aucun résultat pathogène en inoculant les cultures sur le sérum de l'animal immunisé. Il semblait donc qu'il y ait eu une réelle atténuation provenant du développement du microbe sur ce milieu. Des résultats analogues mais non identiques furent observés également par M. Roger, dans des expériences sur le pneumocoque.

Enfin, pour se mettre à l'abri contre le reproche que l'on pouvait faire à toutes ces expériences de n'avoir trait qu'à des phénomènes se passant *in vitro*, M. Charrin démontra qu'en inoculant un animal vacciné avec le bacille pyocyanique, et en retirant quelques instants après la sérosité de l'œdème avec les microbes qu'elle

contenait, ces bactéries ne produisaient par inoculation que des effets pathogènes insignifiants, au lieu que la même expérience, faite sur les témoins, amenait la mort des animaux inoculés.

Il semblait donc bien qu'il y eût une réelle atténuation des microbes dans l'organisme, et cela sous l'influence des humeurs.

Des travaux des mêmes auteurs eurent pour but d'établir que cette propriété atténuante appartenait non seulement au sérum sanguin, mais encore aux autres tissus, comme par exemple au tissu musculaire, privé de sang par l'hydrotomisation, ou à la rate, dont ils cherchèrent à retirer des substances augmentant la résistance.

Nous n'entrerons pas dans les détails de la technique de ces expériences, et nous nous contenterons de dire que les résultats en furent positifs et comparables à ceux que Behring et Wassermann ont observés en cultivant sur du thymus le bacille du tétanos. Ils constatèrent par ce procédé une atténuation notable qu'ils mirent à profit dans leur vaccination.

Tels sont les faits ; mais lorsqu'il s'agit de choses aussi peu connues et aussi délicates que les variations de virulence d'un microbe, aussi fragiles que les propriétés d'un sérum, les interprétations sont bien difficiles et les conditions d'observation sont pour beaucoup dans le résultat obtenu. Aussi ne faut-il pas trop s'étonner de voir que les conclusions de ces expériences se trouvaient en contradiction flagrante avec les observations d'un grand nombre d'autres auteurs, sur les travaux desquels nous aurons à revenir, et qui prétendaient, fait admis aujourd'hui, que les micro-organismes, loin de s'atténuer, augmentaient de virulence dans le corps des animaux réfractaires. Mosny, voulant contrôler les expériences de Roger sur le pneumocoque, arrivait à des résultats dia-

métralement opposés, et admettait que, dans le sérum des animaux vaccinés contre ce microbe, il acquérait une virulence inobservée sur les autres milieux. De semblables contradictions dans les travaux d'expérimentateurs aussi distingués ne peuvent s'expliquer que par l'intervention d'un facteur inconnu, contre lequel les uns ou les autres ne sont pas mis en garde.

Nous verrons plus loin qu'il s'agissait ici d'une autre propriété du sérum sanguin des animaux réfractaires, inoculé en même temps que les micro-organismes et qui, pouvant agir d'une manière préventive sur d'autres animaux, paralyse dans ces cas-là l'action d'une bactérie douée de toute sa virulence.

En effet, les recherches sur l'action défensive des humeurs allaient bientôt porter des fruits d'un ordre éminemment pratique, en même temps que d'un puissant intérêt théorique. Ne s'adressant plus, en effet, aux microbes eux-mêmes, mais à leurs toxines, MM. Behring et Kitasato découvrirent un phénomène biologique des plus surprenants et qui dépassait de beaucoup leurs premières conceptions *a priori*. Nous voulons parler de la propriété antitoxique des humeurs.

Voici, en effet, le résultat de leurs expériences. Si l'on mélange *in vitro* une quantité notable de poison tétanique, dont nous avons vu plus haut la toxicité considérable, à une petite quantité de sérum d'un lapin vacciné contre le tétanos, l'on peut sans danger inoculer ce mélange aux animaux les plus sensibles à cette toxine, comme le cobaye ou la souris, sans que ces derniers en soient le moins du monde affectés. Le poison a été complètement détruit par son contact avec le sérum de l'animal réfractaire.

On a, par un perfectionnement progressif des méthodes de préparation, obtenu des sérums dont la propriété

antitoxique est vraiment remarquable ; MM. Roux et Vaillard citent un cheval vacciné possédant un sérum dont 1 centimètre cube suffit à rendre inoffensive *in vitro* 50 centimètres cubes de culture tétanique filtrée. L'action de l'antitoxine sur la toxine est instantanée. Aussitôt le mélange fait, il peut être injecté aux animaux et se montre inoffensif. Néanmoins, la propriété antitoxique du sérum est limitée, et si l'on ajoute une quantité de toxine plus grande que celle qui peut être détruite par lui, cette toxine reste libre dans le liquide et peut donner le tétanos par inoculation aux animaux.

Mais ses propriétés antitoxiques ne sont pas seulement faciles à mettre en évidence en dehors de l'organisme. Injecté aux animaux, le sérum provenant d'animaux immunisés dans certaines conditions permet l'inoculation d'une quantité de poison tétanique bien supérieure à celle qui serait suffisante pour donner la mort. En augmentant proportionnellement les quantités de sérum et de toxine injectées, on peut arriver à faire supporter à l'animal en expérience des doses vraiment énormes de poison tétanique.

Bien plus, l'inoculation du bacille lui-même ne produit aucun effet pathogène chez les animaux ainsi traités, quelle que soit leur réceptivité vis-à-vis de lui. Il se produit donc, sous l'influence de l'action du sérum, une véritable immunité, presque instantanée à l'encontre de celle qui résulte des autres méthodes, mais aussi bien plus passagère.

Beaucoup d'espérances avaient été conçues sur la portée pratique de cette découverte. Dans leurs premières expériences, Behring et Kitasato prétendaient que leur méthode pouvait également produire la guérison après l'inoculation préalable de la toxine ou du microbe.

D'après eux, une souris près de mourir sous l'action

du poison tétanique pouvait être presque instantanément ramenée à la vie par des injections de sérum antitoxique, et guérissait assez rapidement pour que l'on ne puisse, au bout de quelques jours, retrouver aucune trace de la maladie. Malheureusement les résultats n'ont pas répondu à l'attente générale. Nous ne pouvons entrer ici dans le détail de toutes les expériences et observations cliniques qui ont été publiées dans ces derniers temps sur la prévention et la guérison du tétanos après inoculation. Néanmoins, pour donner la note juste et précise de l'état de la question, nous rapporterons ici les conclusions auxquelles sont arrivés MM. Vaillard et Roux dans de très nombreuses expériences.

1° Le sérum antitoxique prévient sûrement le tétanos, même à des doses extrêmement petites, lorsqu'il est injecté avant la toxine tétanique.

2° Lorsque le sérum est injecté en même temps que la toxine, on observe toujours un tétanos local, même quand la quantité de sérum injecté est très grande.

3° Lorsque le sérum est injecté après la toxine, mais avant l'apparition de tout symptôme tétanique, il y a toujours un tétanos local. La dose de sérum nécessaire pour empêcher la mort est d'autant plus forte que celui-ci est injecté plus tard après l'infection. Après un certain temps écoulé, variable avec les animaux, la prévention n'est plus possible même avec de grandes quantités de sérum.

4° Le tétanos est plus ou moins rapide et par conséquent plus ou moins facile à prévenir selon le lieu où l'injection de toxine est faite.

Ces conclusions s'appliquent à des doses moyennes de toxine.

5° Lorsque l'infection est produite par le bacille tétanique pullulant dans les tissus, la prévention dépend

encore de la quantité de sérum injecté et du temps écoulé entre le moment de l'infection et celui de l'intervention. Elle échoue le plus souvent quand les animaux sont inoculés de façon qu'ils aient un tétanos à marche rapide. Elle peut réussir dans les affections lentes et encore, dans ce cas, la prévention n'est pas toujours définitive, si l'on n'enlève pas le foyer. La maladie peut reprendre son cours et la mort survenir après des temps très longs.

La lecture de ces conclusions que nous avons tenu à reproduire *in extenso* montre combien on est loin des résultats annoncés par MM. Behring et Kitasato, et cela malgré le perfectionnement considérable apporté dans la production des qualités antitoxiques du sérum. Et en effet en ce qui concerne le tétanos, sur lequel nous insistons parce que c'est de beaucoup la maladie la mieux étudiée sous le rapport qui nous occupe, les recherches de MM. Courmont et Doyon sur la nature du poison tétanique peuvent donner une explication plausible de cette différence considérable d'action suivant le temps qui s'écoule entre l'inoculation de la toxine ou du bacille et celle du sérum curateur.

Ainsi que nous l'avons vu plus haut, d'après ces auteurs, le poison que l'on rencontre dans les cultures tétaniques est une diastase pouvant agir sur les tissus et produire un nouvel agent toxique agissant sur le système nerveux et amenant la mort. On pourrait comprendre alors que l'action antitoxique du sérum, s'exerçant sur le ferment soluble, et le neutralisant, puisse empêcher la production du poison secondaire, mais soit impuissante sur celui qui est déjà formé; et c'est ce dernier qui amènerait la mort, si la quantité était suffisante au moment où toute la toxine primitive aura été neutralisée ou détruite par l'action antitoxique du sérum.

Si l'on veut pénétrer plus avant dans l'étude du mécanisme du pouvoir antitoxique du sérum, on doit se demander à quoi est due cette puissance et quelle est son action sur la toxine.

Jusqu'ici on a donné le nom d'antitoxine à la substance encore inconnue à la présence de laquelle on attribue le pouvoir antitoxique.

Quant à sa nature chimique on ne peut formuler que des hypothèses. MM. Hammarsten et Tizzoni veulent y voir une globuline pure.

Mais M. Aronson leur objecte les recherches par lesquelles il a pu isoler du sérum des substances solides antitoxiques 100 fois plus fortes que les leurs.

Tout ce que l'on sait, c'est qu'elle semble moins fragile que la substance à laquelle on avait attribué le pouvoir bactéricide du sang. En effet, il résulte des recherches de MM. Behring et Frank, que le pouvoir antitoxique du sérum résiste à la dilution dans l'eau distillée, à un chauffage de 25 minutes à 65 degrés et surtout, fait important pour la pratique, peut se conserver pendant plusieurs mois après addition d'un 1/2 pour 100 d'acide phénique.

On n'est guère plus avancé dans la connaissance du mode d'action de l'antitoxine sur la toxine elle-même. Contractent-elles entre elles une combinaison définie comme celle d'un acide et d'une base, ainsi que le pensent Emmerich et Tsuboï; l'antitoxine agit-elle comme un ferment soluble agissant sur la toxine?

M. Roux semble pencher sur la seconde hypothèse qui aurait pour résultat d'assimiler l'antitoxine à une diastase.

En présence des travaux cités plus haut de M. Courmont qui considère également le poison tétanique comme un enzyme, on peut se demander avec quelque raison s'il ne s'agit pas là de deux diastases, l'une sécrétée par

le microbe, l'autre sécrétée en réponse par l'organisme et jouissant de propriétés diamétralement opposées, ayant pour résultat de se détruire par une sorte d'interférence. Tout ce que l'on peut dire, c'est que des effets de leur mélange, quelle que soit la méthode expérimentale, il semble que les deux corps se détruisent mutuellement, sans laisser de traces ni l'un ni l'autre. Il en serait peut-être autrement s'il s'agissait d'une combinaison ou d'un dédoublement ayant pour résultats la formation de corps nouveaux.

Il résulte également des travaux de M. Vaillard que le pouvoir toxinicide du sérum est absolument indépendant du pouvoir bactéricide ou atténuant. Le microbe du tétanos ensemencé sur un sérum très riche en antitoxine s'y développe normalement et y sécrète sa toxine en assez grande abondance non seulement pour neutraliser la propriété antitoxique du milieu, mais encore pour le rendre toxique pour les animaux.

Toutes ces études ont porté principalement sur la toxine du tétanos; néanmoins, de si beaux résultats devaient engager les savants à étendre leurs recherches à d'autres affections.

MM. Behring et Kitasato ont obtenu, avec la toxine diphtéritique et le sérum des animaux vaccinés contre cette infection, des résultats très comparables à ceux qui découlaient de leurs expériences sur le tétanos. Ils ont aussi pu préparer des sérums antitoxiques doués d'une grande puissance.

En dehors de ces deux maladies, toxiques au premier chef et présentant toutes deux ce caractère commun d'être engendrées par un microbe ne pullulant qu'au point d'inoculation et inondant l'économie de ses produits nocifs, les expériences sur le pouvoir antitoxique du sérum sanguin dans les maladies ont donné des résultats

moins probants. MM. G. et F. Klemperer, dans des études sur l'infection par le pneumocoque, ont attribué au pouvoir antitoxique du sang les propriétés préventives et curatives du sang des animaux vaccinés contre cette affection.

Mais les résultats de leurs expériences ont été contredits par M. Isaëff, qui a pu établir que les animaux vaccinés contre le pneumocoque étaient, au contraire, très sensibles aux toxines, du reste peu actives, sécrétées par ce micro-organisme.

Bien qu'elles n'aient qu'indirectement trait aux maladies infectieuses, les recherches de M. Ehrlich sur l'action de certains poisons végétaux présentent trop d'analogie avec le sujet qui nous occupe pour être passées sous silence.

Expérimentant sur des toxines tels que l'abrine, la ricine, la rubine, cet auteur reconnut que l'on pouvait assez facilement accoutumer les animaux à ces poisons, et que, lorsqu'on les avait rendus réfractaires par des doses graduellement progressives, leur sérum possédait la propriété de les détruire *in vitro*. Ce même sérum inoculé à d'autres animaux les rendait insensibles à l'action de ces toxiques. Il se produisait donc là un phénomène en tout comparable à ceux que nous venons d'étudier dans le tétanos[1].

D'autres faits intéressants ont été rapportés par Ehrlich.

Il a vu que, si l'on vaccine une souris pleine, contre

1. MM. Calmette, Phisalix et Bertrand ont récemment démontré qu'il en était absolument de même lorsque l'on expérimentait sur le venin des serpents. Après avoir rendu réfractaires des animaux par des méthodes de vaccination variées, ils ont pu constater que le sérum de ces derniers avait la propriété de détruire le venin *in vitro*, et même dans l'organisme.

l'une des toxines végétales citées plus haut, et qu'on lui donne plus tard à allaiter de jeunes souris provenant de mères non vaccinées, ces dernières deviennent à leur tour réfractaires. La substance antitoxique se trouve donc dans le lait et peut être absorbée par le tube digestif.

Les recherches continuées dans cet ordre d'idées ont bientôt établi qu'il en était ainsi lorsqu'il s'agissait des toxines microbiennes. Pour ne citer qu'un exemple, Wernicke a démontré récemment que l'on pouvait conférer aux chiens une immunité passagère contre la diphtérie en les nourrissant avec la chair d'une brebis vaccinée contre cette affection.

Les principales sécrétions jouissent également d'un pouvoir antitoxique plus ou moins accentué. Le lait est le produit chez lequel il semble être le plus marqué d'après les expériences de MM. Brieger et Ehrlich.

Dans l'urine et la salive, au contraire, on ne le retrouve en général qu'à un faible degré.

Quant aux autres sérosités du corps, elles se comportent d'une manière un peu différente. La sérosité de l'œdème détruit *in vitro* autant de poison que le sérum sanguin lui-même. L'humeur aqueuse, au contraire, se montre un peu moins active.

Pour ce qui est des tissus, la difficulté de débarrasser complètement les organes du sang qu'ils contiennent rend encore incertaines les recherches sur la quantité d'antitoxine qu'ils contiennent.

Dans les expériences de MM. Roux et Vaillard, les ganglions lymphatiques, le thymus, le pancréas, le foie, les glandes salivaires et lacrymales détruisaient *in vitro* la toxine tétanique. La rate et les capsules surrénales se sont montrées plus irrégulières dans leur action.

Mais un fait qui semble intéressant si on le rapproche

des observations de MM. Courmont et Doyon, c'est l'absence de pouvoir antitoxique des muscles.

Quant à l'origine de l'antitoxine dans l'organisme, il est impossible de la déterminer, car on ne la rencontre assez concentrée en aucun organe que l'on pourrait par cela même considérer comme son générateur. C'est dans le sérum sanguin qu'on la trouve en plus grande quantité, et MM. Roux et Vaillard pensent que sa présence dans le lait ou l'urine n'est que le résultat d'un processus éliminatif.

On ne peut pas non plus supposer que le pouvoir antitoxique du sang soit lié à une sécrétion des leucocytes; car bien que, conformément aux observations de Botkin, le pus soit doué de propriétés antitoxiques, il l'est beaucoup moins que le sang, bien qu'il contienne une beaucoup plus grande quantité de leucocytes.

Quel que soit l'organe ou le milieu dans lequel elle se forme, la sécrétion de l'antitoxine est absolument dépendante, comme nous le verrons plus loin, de l'introduction de la toxine dans l'organisme.

Aussi a-t-on dû se demander s'il ne s'agissait pas d'une simple transformation de la toxine dans l'organisme.

L'expérience suivante démontre que, si la sécrétion d'antitoxine est dépendante de l'introduction de la toxine, la quantité totale sécrétée par un animal est indépendante de la quantité de poison microbien et, en même temps, elle met en évidence l'abondance de cette sécrétion chez les animaux susceptibles de la produire.

En effet, si l'on saigne un animal immunisé dont le sérum est doué de propriétés antitoxiques et que l'on répète cette saignée de manière à soustraire en plusieurs fois à l'animal une masse de sang antitoxique égale à la masse totale du sang, on constate que, dans ce sang

complètement renouvelé, la quantité d'antitoxine est sensiblement égale à celle qui existait dans le sérum de la première saignée.

On comprend la portée théorique de ce fait, et en même temps son importance pratique, au point de vue de l'utilisation d'un animal immunisé comme fournisseur de sérum antitoxique.

Bien que nous voulions autant que possible ne rapporter dans ce chapitre que les faits positifs avérés ayant trait aux moyens de défense de l'organisme, en évitant de rentrer dans les discussions sur les théories générales de l'immunité ou sur l'interprétation des faits énoncés, à moins que les objections soulevées ne touchent à l'existence même de ces faits, nous ne pouvons passer sous silence, en terminant ce chapitre, les nouvelles recherches sur les propriétés préventives du sérum des animaux vaccinés ou réfractaires.

Les expériences sur ce sujet ont eu pour point de départ les observations de MM. Richet et Héricourt sur l'action préventive du sérum de chien contre la tuberculose et se sont montrées dans ces derniers mois, particulièrement fécondes. Bien des résultats, attribués par de précédents expérimentateurs à l'action bactéricide, atténuatrice, ou même antitoxique du sang, ont été reconnus, sous la dépendance de cette propriété inexpliquée du sérum. Ce n'était pas parce que le sérum avait tué ou affaibli la bactérie, détruit sa toxine, que l'inoculation microbienne restait sans effet; c'était parce que le sérum inoculé en même temps que les micro-organismes donnait aux animaux la propriété de leur résister et d'en triompher. C'est du moins ce qui résulte des recherches de Sanarelli sur le vibrion Metschnikovii, d'Issaeff sur le pneumocoque; de Metchnikoff sur le choléra, de Chantemesse et Widal sur le bacille typhique, etc.

Mais ce pouvoir lui-même, d'un intérêt puissant, est sujet à bien des variations aussi inexplicables que le fait en lui-même. Il ne semble pas en effet y avoir un rapport absolu entre le pouvoir préventif du sérum et l'état réfractaire de l'animal ou de l'homme qui l'a fourni. Un être sensible pourra fournir un sérum très actif, celui d'un réfractaire pourra au contraire se montrer sans efficacité.

Ces contradictions relevées déjà par Chantemesse et Widal ont surtout été étudiées par Metchnikoff dans le choléra. Cet auteur en effet a constaté l'existence du pouvoir préventif par le sérum de personnes atteintes de choléra grave, dont quelques cas se sont terminés par la mort. Il a retrouvé cette propriété chez un grand nombre d'individus, n'ayant jamais eu aucune atteinte cholérique et a observé au contraire son absence chez des hommes rendus réfractaires par une atteinte antérieure.

Malgré cela ou plutôt à cause de cela, cette question mérite d'être étudiée à nouveau; le fait des propriétés préventives du sérum mérite néanmoins d'être cité ici, à cause des résultats pratiques que l'on pourra en retirer, surtout dans l'avenir. Quant à son intérêt théorique, nous verrons plus loin comment les partisans de la théorie humorale et ceux de la théorie cellulaire de l'immunité en ont tiré les uns et les autres un argument favorable à leur manière de voir.

CHAPITRE V

PHYSIOLOGIE DE L'ORGANISME RÉFRACTAIRE ACTION DES MICRO-ORGANISMES ET DE LEURS PRODUITS SUR LES ANIMAUX IMMUNS

Immunité incomplète. — Sa relativité. — Échelle d'immunité symétrique de l'échelle de virulence. — Retard dans l'évolution ou l'éclosion de la maladie. — Atténuation des symptômes. — Transformation de l'affection. — Degrés de l'immunité contre le streptocoque. — Prédominance de la lésion locale sur l'infection générale, d'autant plus marquée que l'immunité est plus grande. — Exemples : bacille du charbon, pneumocoque. — Transformation de certaines maladies toxiques en infections générales chez les espèces très réceptives. — Exemple : choléra chez le cobaye. — Étude de la lésion locale. — Ses degrés : œdème sanguinolent. — Œdème fibrineux. — Abcès. — Eschare. — Pathogénie de la lésion locale. — Proportion des leucocytes par rapport à l'afflux séreux, d'autant plus élevé que l'immunité est plus complète. — Origines de cette diapédèse. — Hyperleucocytose sanguine, liée à l'immunité. — Plus grande sensibilité chimiotactique de leucocytes des animaux réfractaires. — Expériences de Massart. — Rôle du sérum.

Action des poisons microbiens — Tolérance admise par Beumer, Foa et Bonome, rejetée par la plupart des auteurs. — Plus grande sensibilité des animaux vaccinés aux poisons non diastasiques. — Indifférence pour les poisons diphtéritique et tétanique des organismes naturellement réfractaires à ces affections. — Deux classes de poisons microbiens absolument différents au point de vue de leur physiologie vis-à-vis du microorganisme et de l'animal réfractaire.

Ainsi que nous l'avons dit à propos des caractères généraux de l'immunité, cette dernière peut être com-

plète, c'est-à-dire que le microbe inoculé ne donne lieu à aucun accident, tombant sous les sens; cette immunité complète existe surtout vis-à-vis des micro-organismes communs dans le milieu où nous vivons, qui ne manifestent en aucun cas une action pathogène quelconque sur les animaux supérieurs.

Mais lorsqu'il s'agit de bactéries, susceptibles d'engendrer des maladies en se développant sur certaines espèces, sur certains individus, il arrive fréquemment que leur inoculation aux animaux immuns produise des symptômes morbides plus ou moins accentués, principalement lorsque l'immunité a été produite artificiellement, c'est-à-dire résulte d'une immunisation.

Cette immunité est alors dite incomplète et est susceptible d'un grand nombre de degrés.

L'étude de l'immunité incomplète est tout entière le résultat de la comparaison entre les effets produits par une même espèce microbienne sur des espèces animales différentes ou sur les différents individus d'une même espèce. La question est donc éminemment relative. Par exemple certains animaux, ressentant à la suite de l'inoculation d'un microbe des phénomènes graves, mais non mortels, jouiront d'une immunité relative si on les compare à d'autres chez lesquels cette bactérie est susceptible de causer la mort, et seront au contraire considérés comme sensibles, comparativement aux animaux chez lesquels la même espèce microbienne ne produira que des désordres insignifiants. Nous ne saurions trop insister sur cette relativité de l'immunité; car elle donne la clef de bien des contradictions que l'on peut relever dans son histoire.

Voyons donc quels sont les principaux termes de comparaison sur lesquels on peut se baser pour évaluer le degré d'immunité d'un animal.

La question est relativement simple : car l'échelle est la même que celle dont on peut se servir dans l'estimation du degré de virulence d'un microbe, avec cette différence que l'immunité étant le résultat de la résistance à cette virulence, l'évaluation doit être faite en sens inverse; c'est-à-dire que le phénomène morbide qui correspond à l'action sur un organisme réceptif du microbe le moins virulent, correspond au contraire au degré le plus élevé de l'immunité, et vice versa.

Nous ne parlerons que pour mémoire des cas où l'immunité incomplète se traduit par un simple retard dans l'évolution de la maladie, si celle-ci se termine dans les deux cas par la mort. Ce serait en effet presque un paradoxe de dire que les poules jouissent d'une immunité quelconque vis-à-vis du bacille du choléra des poules, parce que le lapin meurt encore plus rapidement qu'elles, sous l'influence de ce microbe.

Mais ce qui semble faux, lorsqu'il s'agit d'affections aussi rapidement mortelles, le semble moins lorsque cette prolongation est assez grande pour transformer une affection aiguë en maladie chronique. Par exemple, on peut facilement reconnaître que le cobaye est plus réceptif que l'homme vis-à-vis du bacille de la tuberculose. Cette affection prend en effet chez cet animal une marche rapide, et se termine par la mort dans un délai moyen de six semaines, alors que chez l'homme, on sait combien sont lents dans la plupart des cas, les progrès de la tuberculose chez la moyenne des individus atteints, les cas de miliaire, bien entendu mis à part comme se connaissant habituellement de conditions pathogéniques spéciales. On peut donc dire que par rapport au cobaye, l'homme jouit d'une immunité vis-à-vis du bacille tuberculeux.

Ce retard s'accompagne en général d'une diminution

dans l'intensité de l'ensemble des symptômes et la maladie en même temps qu'elle est plus longue, subit une sorte d'atténuation.

Nous ne nous appesantirons point sur ce détail, car chacun sait qu'en général les phénomènes morbides sont plus bruyants dans les affections suraiguës que dans les affections aiguës, et dans celles-ci que dans les maladies chroniques. Or, la rapidité et l'intensité dans la marche d'une même infection dépendent, comme nous l'avons déjà vu, de la virulence de l'agent pathogène et du degré de résistance du terrain, c'est-à-dire des deux facteurs qui constituent l'immunité.

Dans certains cas néanmoins, le retard dans la terminaison funeste, dû à un degré plus ou moins marqué d'immunité, ne porte pas sur la maladie confirmée, mais sur la période d'incubation. La rage fournit sous ce rapport le meilleur exemple. Chez l'homme, en effet, qui peut être regardé comme peu sensible à ce virus, puisqu'il n'évolue pas fatalement dans tous les cas d'inoculation, la période moyenne d'incubation est beaucoup plus longue que chez les animaux très sensibles comme le chien et le lapin.

Mais néanmoins ce ne sont là que des immunités bien précaires et qui ne représentent que les plus faibles degrés de l'immunité incomplète. A mesure que l'on s'élève, ce n'est plus seulement la durée et l'intensité de la maladie qui se modifient, mais bien la maladie elle-même au point de devenir méconnaissable. C'est principalement cette modification des symptômes eux-mêmes que nous devons étudier ici.

L'action d'un microbe déterminé, très répandu, le streptocoque, pourra nous donner une idée juste et presque complète des différentes modalités symptomatiques qu'un même agent pathogène peut produire sui-

vant son degré de virulence et suivant la résistance de l'animal inoculé. Si l'immunité contre ce microbe est complète, on ne constate absolument aucun symptôme local ou général; mais si elle est incomplète, on voit apparaître, en suivant une gradation ascendante dans les symptômes, correspondant à des degrés descendants d'immunité : de la rougeur, puis un petit abcès, enfin un érysipèle au point d'inoculation, mais sans symptômes généraux, sauf dans le dernier cas, où ils peuvent même parfois être peu prononcés. Si l'immunité est moindre ou presque nulle, les phénomènes généraux deviennent plus graves; à l'érysipèle local, succède bientôt une septicémie sanguine, qui tue l'animal après un temps plus ou moins long; si elle est réduite à son minimum, l'accident local disparaîtra et la septicémie sanguine, établie d'emblée, enlèvera l'animal en quelques heures.

La caractéristique de l'effet d'une immunité un peu efficace sur la marche d'une maladie microbienne semble donc être la restriction de l'infection et la prédominance de plus en plus grande des phénomènes locaux sur les phénomènes généraux. Ceux-ci finissent même par disparaître et l'affection, devenue complètement locale, se modifie elle-même dans sa nature jusqu'au moment où elle disparaît complètement.

Cette tendance à la localisation de l'infection au point qui sert de porte d'entrée au microbe pathogène, est très intéressante en ce qu'elle montre bien la résistance à l'invasion bactérienne. Quelle que soit la réceptivité d'un animal, il ne se laisse jamais envahir comme un bouillon de culture et il cherche toujours à accumuler devant le micro-organisme, les obstacles qui sont en son pouvoir et qui se montrent plus ou moins efficaces. Aussi cette prédominance de la lésion locale sur l'infection générale est-elle un phénomène constant chez les animaux incom-

plètement réfractaires, et témoigne-t-elle de l'effort fait par l'organisme pour empêcher la pénétration plus profonde de l'agent infectieux.

Quelques exemples empruntés à la pathologie courante graveront mieux dans l'esprit cet important principe :

Chez les animaux très réceptifs pour le charbon comme le cobaye et le lapin, l'invasion sanguine se fait sans résistance ; aussi pour eux, cette affection est-elle toujours une septicémie sans lésion locale. Chez l'homme, doué d'une immunité plus forte contre cette affection, puisqu'il en réchappe parfois, l'action générale est tardive et longtemps la lésion locale, la pustule maligne, est le seul phénomène morbide.

Chez le rat, le plus souvent réfractaire, le microbe n'envahit jamais le sang; il reste localisé au point où on l'a introduit, et n'y donne lieu qu'à un simple petit abcès.

Les différents degrés d'immunité se traduisent donc par des phénomènes analogues à ceux que nous avons signalés pour le streptocoque.

Pour le pneumocoque de Talamon-Fraënkel, la réaction est encore sensiblement la même. Inoculé à la souris, il la tue rapidement par septicémie sans se localiser ; chez le lapin, le résultat de l'inoculation est le même, bien que plus tardif et moins constant. De plus, on constate toujours un œdème plus ou moins prononcé au point d'introduction du virus. Chez l'homme au contraire, c'est presque toujours à une infection locale que le microbe donne lieu, à une pneumonie le plus souvent, comme son nom l'indique. Chez les lapins immunisés enfin, on ne constate qu'un œdème passager au niveau du point d'inoculation.

Les exemples ne nous manqueraient pas si nous voulions les multiplier encore. Chez presque tous les ani-

maux vaccinés contre une infection revêtant à l'état normal la forme septicémique, l'immunisation transforme cette maladie en une affection purement locale, nécrose plus ou moins étendue ou abcès. Cette proposition est vraie pour le choléra des poules, le charbon symptomatique, la septicémie due au vibrion septique, au vibrio Metschnikovii, etc., etc.

On peut donc la regarder comme une loi générale pour toutes les affections dans lesquelles le microbe envahit l'économie tout entière.

Quant aux maladies toxiques comme la diphtérie, le tétanos, le choléra, il est intéressant de noter que chez quelques espèces animales très réceptives, le microbe au lieu de rester localisé au point d'inoculation, comme nous l'avons vu chez l'homme, peut envahir lui-même tout l'organisme donnant lieu à une véritable infection totale.

Non constaté encore pour les bacilles diphtérique et tétanique, ce fait important a été signalé à propos du vibrion cholérique qui donne lieu à un processus toxique chez l'homme, et à un processus infectieux chez le cobaye, ainsi qu'il résulte des recherches de Gruber, Hafkine, etc.

L'étude de la lésion locale est également très intéressante et nous fournit des faits qui, comme nous le verrons plus loin, sont de la plus haute importance en ce qui concerne le mécanisme de l'immunité.

Chez les animaux peu réfractaires, elle consiste en un œdème parfois considérable du point inoculé, œdème qui s'étend plus ou moins loin et qui parfois peut à lui seul compromettre l'existence en envahissant des organes importants. La sérosité qui infiltre les tissus dans ce cas-là, est parfois sanguinolente, parfois simplement citrine; mais elle a pour caractère constant de ne contenir qu'une

faible quantité de leucocytes et de présenter peu de tendance à se coaguler dans les tissus malgré la quantité de fibrinogène qu'elle contient. Ces œdèmes ont été décrits comme types de l'inflammation séreuse; l'œdème charbonneux, ceux qui se produisent au point d'inoculation du vibrion septique, du microbe de la septicémie vibrionnienne, de la pneumo-enterite du porc, du bacille pyocyanique en sont de bons exemples.

Mais ainsi que le fait remarquer M. Metschnikoff, répondant au reproche de MM. Weigert et Ziegler de ne pas faire jouer un rôle assez important aux inflammations séreuses, cet œdème plus ou moins complètement privé de leucocytes ne s'observe que dans les affections graves et ne décèle chez le porteur qu'un degré infime d'immunité; il indique que le micro-organisme est assez actif pour exercer sur les phagocytes une action répulsive, tout en n'empêchant pas la réaction vasculaire de se produire et de se traduire par l'exsudation du sérum, parfois même par le passage des globules rouges dans les cas intenses.

Il faut y voir de la part de l'organisme une tentative de défense avortée.

Montons un degré de l'échelle de l'immunité. C'est encore l'œdème que nous rencontrons comme lésion locale. Mais au lieu de présenter ces caractères de passivité pour ainsi dire, que semblent avoir ceux de la première catégorie, l'aspect de ces œdèmes semble éveiller l'idée de la réaction organique active dont ils sont l'expression. Les globules rouges y sont rares, les globules blancs très abondants, le sérum contient beaucoup de fibrinogène et se coagule fortement en dehors de l'organisme; mais cette coagulation de la fibrine ne se fait pas dans l'organisme lui-même et c'est là la principale distinction

qui existe entre cet œdème inflammatoire et le processus phlegmoneux auquel il aboutit quelquefois.

Le type de cet œdème est fourni par l'érysipèle, dans lequel la réaction organique protège plus efficacement l'économie et spécialement la circulation sanguine, que les exsudations simplement séreuses décrites plus haut; car il arrive fréquemment, ainsi que l'a prétendu Fehleisen, que le microbe ne franchit pas les limites de la lésion locale, et y reste confiné dans le système lymphatique. Chez les animaux immunisés, par exemple, le cobaye contre le vibrion avicide, le lapin contre le pneumocoque ou le bacille pyocyanique, il se produit un œdème analogue, riche à la fois en sérosité et en leucocytes, qui témoigne de la lutte locale livrée par l'organisme au microbe pour en arrêter l'invasion.

Parfois l'exsudation est encore plus limitée, les leucocytes encore plus nombreux ou plutôt la quantité de sérosité exsudée relativement moindre. La fibrine se coagule donnant ainsi lieu à des nodules inflammatoires plus ou moins indurés.

Puis, sous l'influence de ferments solubles, comme nous espérons l'avoir par ailleurs démontré, tout le tissu intéressé par le processus se liquéfie donnant ainsi naissance à un petit abcès. Les micro-organismes retenus ainsi dans les mailles fibrineuses, après avoir été ingérés par les leucocytes, ne franchissent pas le point d'inoculation et sont expulsés avec le pus.

De cette manière la suppuration localisée est souvent l'indice, non d'une réceptivité, mais d'une immunité naturelle ou acquise contre un micro-organisme. Les rats, chez lesquels le microbe du charbon provoque un abcès local, les lapins vaccinés contre le choléra-hog et qui suppurent souvent au point d'inoculation du bacille pathogène de cette maladie, sont deux des nombreux

exemples que l'on pourrait invoquer à l'appui de cette proposition.

Quelquefois également, surtout si l'inoculation a eu lieu dans des points où la réaction est moins facile que dans le tissu conjonctif, comme par exemple l'épaisseur de la peau ou des muscles, le processus local amène la mortification d'une petite partie du tissu atteint; que l'eschare ainsi produite soit le résultat d'une action circulatoire ou plutôt qu'elle soit due, comme nos recherches nous poussent à le croire, à une action directe du microbe avant que l'organisme en ait triomphé. Plus tard, sous l'influence leucocytaire, l'eschare se détache si elle est superficielle ou est expulsée avec un peu de pus si elle est profonde.

Ce processus s'observe surtout dans l'immunité artificielle contre les maladies très actives, comme le choléra des poules, ou l'infection par le vibrion septique.

Dans tous les cas que nous venons d'énumérer, le microbe provoque donc une véritable affection locale plus ou moins intense, plus au moins grave qui se montre d'une efficacité plus ou moins complète dans la défense de l'organisme contre l'infection générale. Mais la victoire de ce dernier peut être encore plus facile et la lutte du micro-organisme peut ne se traduire à l'œil nu que par une rougeur passagère s'accompagnant au microscope d'une diapèse légère.

C'est là la limite de l'immunité incomplète; un pas encore et la lutte échappera aux moyens ordinaires d'investigation; le microbe ne nécessitera qu'à peine de la part de l'organisme la mise en œuvre de ses moyens de défense. Seul le microscope pourra surprendre le processus c'est-à-dire la destruction de la bactérie par les phagocytes; car quelle que soit l'interprétation que l'on

donne du phénomène, que les micro-organismes soient normaux ou malades lorsqu'ils sont englobés par les cellules, on est obligé de reconnaître que dans ces cas de victoire facile, les leucocytes absorbent les bactéries et que ces dernières disparaissent bientôt à moins qu'elles ne possèdent des spores; dans ce cas, celles-ci persistent plus ou moins longtemps dans l'organisme ainsi que nous l'avons vu plus haut.

Telles sont les différentes lésions que provoquent les microbes pathogènes lorsqu'on les inocule à des animaux réfractaires, mais réfractaires à des degrés différents.

Néanmoins tous les termes de la gradation ne se retrouvent pas dans chaque cas, et parfois entre la réceptivité la plus absolue, et l'immunité la plus complète, on ne trouve pas chez un même animal de degré intermédiaire; c'est tout ou rien.

Un exemple fera mieux saisir l'existence de ces exceptions. Le cobaye est en général réfractaire au streptocoque, et l'inoculation de ce microbe ne donne lieu chez lui à aucun accident. Si, néanmoins, on lui inocule un streptocoque d'une grande virulence, il succombe rapidement par septicémie sanguine; mais l'on ne trouve pas de stades intermédiaires entre ces deux extrêmes.

Quoi qu'il en soit dans la grande majorité des cas, cette lésion locale existe et l'on peut suivre plus ou moins complètement les différents stades par lesquels elle passe. On est frappé dès l'abord, de voir le rôle important joué par les leucocytes dans ses variations et nous devons retenir comme acquis le fait suivant : les globules blancs sont d'autant plus nombreux dans l'exsudat provoqué par le microbe que l'organisme est plus réfractaire. Les recherches de M. Metschnikoff, de

MM. Sanarelli, Wagner, Selander, etc., etc., établissent ce fait d'une manière absolue.

Mais quelle est la cause de cette augmentation dans le nombre des leucocytes diapédèses qui a tant d'influence sur la nature de la lésion locale et surtout sur la résistance à la pénétration plus profonde de l'agent pathogène? Deux choses sont possibles : ou bien les leucocytes du sang sont plus nombreux qu'à l'état normal chez l'animal réfractaire, ou bien ils se montrent plus sensibles.

Les expériences entreprises à ce sujet montrent qu'il y a dans les deux opinions une part de vérité.

En effet, des recherches de MM. Werigo, Sanarelli, Massart, Demoor et Mlle Clémence Everard, on peut conclure qu'après une diminution plus ou moins passagère du nombre de leucocytes du sang, d'une hypo-leucocytose en un mot, d'autant plus courte que le degré d'immunité est plus élevé, il se produit sous l'influence de l'infection une hyper-leucocytose notable chez les animaux réfractaires, alors qu'au contraire chez les réceptifs, le nombre des leucocytes diminue jusqu'à la mort. M. Roemer attribue cette hyperleucocytose à une prolifération des leucocytes dans le sang.

Il est probable que cette augmentation du nombre absolu des globules blancs du sang favorise la diapédèse; mais c'est surtout la modification de leur sensibilité qui exerce une influence décisive. Ainsi que nous l'avons vu, M. Massart a établi que les micro-organismes pathogènes qui exercent sur les globules blancs des animaux réceptifs une chimiotaxie négative, attirent au contraire ceux des organismes réfractaires. Cet auteur avait surtout appuyé cette théorie sur des expériences faites comparativement sur des animaux neufs ou vaccinés.

Les expériences de M. Tschistovitch sur le pneumocoque de Talamon-Fraënkel, montre que le même fait peut être observé sur des espèces d'animaux différentes, plus ou moins réfractaires à ce microbe. Enfermant en effet des cultures de pneumocoque dans des chambres de Ziegler il les introduit sous la peau de souris, de lapins et de chiens. Quelques heures après, on retire les chambres et on examine le contenu au microscope. Chez la souris qui fait preuve pour cette bactérie d'une réceptivité assez considérable pour qu'elle doive être toujours choisie pour animal réactif, les leucocytes font complètement défaut. On en trouve un plus grand nombre chez le lapin, qui se montre un peu plus réfractaire tout en présentant encore une réceptivité considérable. Chez le chien au contraire qui le plus souvent lutte victorieusement contre le pneumocoque, les leucocytes se montrent très abondants.

Il résulte donc de ces travaux que des microbes attirent d'autant plus les globules blancs que ceux-ci appartiennent à un organisme plus réfractaire. M. Massart attribue à cette attraction plus grande soit à une indifférence naturelle ou résultant d'une accoutumance à des substances répulsives, soit une attraction plus vive pour les substances positives, qui leur permet d'être sensibles à des degrés de concentration plus faibles, ou plus forts. Pour expliquer cette dernière alternative, nous rappellerons l'expérience de Stahl sur les propriétés négatives d'une solution sucrée sur l'œthalium, transformé en influence positive par une accoutumance à des solutions graduellement plus fortes.

Mais quelle que soit l'augmentation probable de la sensibilité des leucocytes, il ne faut pas non plus oublier le milieu où se produit la diapédèse, c'est-à-dire le sérum sanguin. On a noté que les humeurs d'un animal vacciné

exerçait une chimiotaxie positive sur les leucocytes d'un animal neuf. Il est donc probable que le milieu dans lequel se produit la diapédèse, n'est pas indifférent à la production de ce phénomène, et que les propriétés spéciales de tel ou tel sérum la rendront plus facile ou plus difficile selon les cas.

Jusqu'ici nous nous sommes occupés que de la lésion produite par le microbe, lésion générale chez les animaux réceptifs, d'autant plus localisée que l'immunité est plus grande; mais nous devons nous demander si parmi les autres symptômes, il n'en est point qui indique également de la part de l'organisme une résistance, une sorte de réaction.

Or, il en est un qui semble, comme l'accident local, avoir son maximum dans les cas d'immunité incomplète et diminuer lorsque celle-ci est nulle ou lorsqu'elle est très prononcée.

Nous voulons parler de la fièvre et principalement de l'élévation thermique que l'on rencontre dans presque toutes les maladies infectieuses. M. Gamaléia a attiré d'une manière toute spéciale l'attention sur ce point.

Bien que nous n'acceptions pas toutes les conclusions de cet auteur, entre autres que la fièvre vaccinale charbonneuse s'accompagne de la pénétration du microbe dans l'intérieur de l'organisme, fait reconnu erroné par ces travaux de Mme Metschnikoff, il faut reconnaître que les observations cliniques sont favorables à son explication de la fièvre. D'après lui, c'est non aux sécrétions microbiennes, mais bien à l'action cellulaire et principalement à celle qui a pour but la destruction des microbes, qu'il faut attribuer l'élévation thermique, dont l'existence serait une manifestation de la défense organique.

L'étude de la fièvre que les uns attribuent à la réaction organique, les autres aux produits solubles des microbes, nous amène à nous demander quel peut être sur les organismes réfractaires l'action des toxines bactériennes et s'il s'établit vis-à-vis d'elles une tolérance analogue à celle que l'on observe parfois vis-à-vis des autres poisons. Certains auteurs en effet ont comparé l'immunité à une sorte de mithridatisation qui rendrait l'économie insensible à l'action toxique des produits microbiens; c'est la théorie de l'accoutumance, sur laquelle nous aurons à revenir.

Basée sur les travaux de M. Beumer ayant trait à la tolérance progressive des souris pour les produits du bacille typhique, de MM. Foa et Bonome, expérimentant sur le proteus vulgaris, elle se trouve en contradiction absolue avec les observations d'un grand nombre d'auteurs.

Depuis longtemps M. Chauveau avait signalé l'action toxique des produits charbonneux sur les moutons immunisés.

Dans son mémoire sur la vaccination chimique des cobayes contre le vibrion avicide, M. Gamaléia établit que les animaux immunisés se montrent aussi sensibles que les neufs aux toxines secrétées par ce microbe. Exsudation aux points d'inoculation, hyperthermie pour les petites doses, hypothermie pour les plus fortes, tout est absolument semblable chez les uns et chez les autres.

Cette même inaccoutumance a été retrouvée par MM. Gamaléia et Charrin, dans la vaccination pyocyanique, Gamaléia et Metschnikoff dans la vaccination cholérique, Selander et Metschnikoff dans l'immunisation contre le choléra-hog.

Contrairement aux conclusions de Beumer, Brieger,

Kitasato et Wassermann, MM. Chantemesse et Widal sont arrivés au même résultat en étudiant l'effet toxique des cultures du bacille typhique.

Des travaux récents semblent même prouver que les auteurs précités sont encore restés en deçà de la vérité. D'après les expériences de M. Sanarelli sur le vibrio Metschnikovii et de M. Isaeff, sur le pneumocoque, il résulte que les animaux immunisés présentent une sensibilité plus grande que les neufs, pour l'action toxique des milieux de culture.

Les deux grandes maladies toxiques font néanmoins exception à cette règle; en effet les animaux vaccinés contre la diphtérie et le tétanos, supportent au contraire grâce à l'antitoxine des doses très considérables de toxine sans présenter le moindre accident.

Cette explication de l'immunité par une tolérance pour les poisons microbiens ne saurait pas rendre compte de tous les faits, et ne pourrait s'appliquer qu'à l'immunisation et non à l'immunité naturelle, puisqu'elle suppose l'introduction préalable des toxines vis-à-vis desquelles les cellules deviendraient tolérantes. Il serait possible néanmoins d'admettre qu'un animal est naturellement réfractaire parce que les poisons sont sans action sur lui, en comparant cette indifférence innée à celle de la chèvre pour la morphine, par exemple.

Pour la diphtérie et le tétanos en effet, les animaux naturellement réfractaires à cette affection présentent une insensibilité absolue aux toxines si actives sécrétées par ces deux microbes. Le rat peut supporter des doses considérables de toxine diphtéritique et la poule se montre insensible à l'injection d'une quantité quelconque de poison tétanique.

Et chez eux, c'est bien réellement de l'indifférence

vis-à-vis du poison diphtéritique ou tétanique, et non un autre processus qui les protège contre leur effet. En effet, si peu après une injection de toxine, on leur extrait une certaine quantité de sang et on l'injecte à des animaux sensibles, ces derniers présentent les symptômes caractéristiques, preuve évidente de la présence du poison dans le sang des animaux réfractaires.

Les recherches de MM. Courmont et Doyon sur lesquelles nous nous sommes déjà longuement étendus donnent de ce phénomène une explication satisfaisante.

En effet, si la toxine n'est pas nuisible par elle-même mais seulement par le produit de la fermentation provoquée par elle dans les tissus, l'organisme se montrera facilement tolérant, toutes les fois que cette fermentation ne se produira pas. Il est donc probable que chez le rat pour la diphtérie, chez la poule pour le tétanos, les conditions ne sont pas favorables à l'action chimique de la toxine et que, le ou les corps secondaires qui en sont le résultat et représentent le véritable poison, ne se produisant pas, l'organisme reste indifférent. L'impossibilité chez les animaux précités, de cette fermentation probablement nécessaire à la nutrition et à la vie des microbes eux-mêmes, est peut-être même un des facteurs de l'immunité.

Donc d'un côté, sensibilité très grande des animaux immunisés pour certains poisons microbiens, de l'autre indifférence presque absolue pour les agents que nous avons comparés aux diastases, tel est le résultat de cette étude sur l'action de toxines sur l'organisme réfractaire.

Il est vraiment intéressant de comparer cette différence d'action entre des produits de même origine. Cela indique bien leur nature différente et est un argument de plus en faveur de ceux qui considèrent les poisons

diphtéritique et tétanique comme des ferments solubles.

On comprend bien en effet le rapport intime entre l'action du microbe et celle de la sécrétion qui est la manifestation la plus caractéristique de sa vie, sans qu'il soit nécessaire qu'une pareille conformité se retrouve entre la bactérie et les autres toxines qui sont plutôt les résidus de leur acte nutritif.

CHAPITRE VI

PHYSIOLOGIE DE L'ORGANISME RÉFRACTAIRE

(*Suite*)

SON ACTION SUR LES MICROBES ET LEURS PRODUITS

Sort des micro-organismes entre le moment de leur introduction et de leur destruction dans l'économie. — Persistance plus ou moins longue. — Procédé de la culture dans la chambre antérieure de l'œil. — Étude de leur virulence. — Atténuation admise par quelques auteurs ; que faut-il entendre par atténuation ? — Expériences sur le charbon des oiseaux, la clavelée, la morve. — Experiences de Charrin et Roger sur le bacille pyocyanique ; critique de ces expériences. — Intervention du facteur quantité. — Rôle du sérum préventif. — Exaltation résultant des expériences de Chamberland, Strauss, Roux, Metschnikoff, Malm, etc. — Interprétation de cette exaltation : adaption à l'organisme par sélection (Bordet), par culture sur les humeurs (Metschnikoff, Mosny, etc.).
Action de l'organisme sur les toxines. — Poisons de la première catégorie éliminés par les émonctoires ou détruits par le foie. — Poisons de la deuxième catégorie détruits par les antitoxines. — Influence de la toxine sur la secrétion de l'antitoxine chez les animaux naturellement réfractaires.

Lorsqu'un microbe est impuissant à se développer sur un animal de manière à donner lieu à une affection mortelle, nous avons vu qu'il était détruit dans l'organisme de ce dernier et que les leucocytes, ou plutôt les phagocytes en général, jouaient un grand rôle dans cette

disparition, quel que soit l'état des bactéries au moment où ils les ingèrent. Nous aurons en effet à discuter plus tard, si ces dernières sont mortes ou atténuées au moment de leur englobement par la cellule, ou si au contraire elles jouissent de toutes leurs propriétés.

De toutes manières, entre le moment où les bactéries disparaissent complètement et celui où elles ont été introduites dans l'organisme, il s'écoule un temps plus ou moins long.

Si l'animal en expérience est parfaitement réfractaire, comme lorsqu'il s'agit de l'immunité naturelle pour un grand nombre de microbes non pathogènes pour aucune espèce, il arrive que, quelques minutes après l'inoculation, il est impossible de les déceler par le microscope ou les cultures.

Mais il n'en est pas ainsi dans le cas d'immunité imparfaite, qu'il s'agisse d'un état réfractaire naturel ou du résultat d'une immunisation. Dans ces cas-là, on peut retrouver l'agent pathogène longtemps après son introduction, soit dans la lésion locale qu'il provoque, œdème ou abcès, soit en dehors de ces accidents, au point même d'inoculation si celle-ci a été faite en certains points du corps où l'action destructive de l'organisme s'exerce moins rapidement.

Le lieu d'élection dans ce dernier cas est la chambre antérieure de l'œil. Il résulte en effet des travaux de M. Metschnikoff que les microbes introduits ainsi dans l'humeur aqueuse y prolifèrent presque toujours un peu, même chez les animaux doués d'aucune réceptivité vis-à-vis de l'espèce bactérienne en expérience.

Par l'un ou l'autre procédé, on peut obtenir des micro-organismes ayant séjourné plus ou moins longtemps dans l'organisme réfractaire. Dans certains cas, alors même qu'il s'agissait d'espèces ne donnant aucunement

lieu à des spores, on a pu retirer de l'humeur aqueuse ou du pus, des microbes vivants après plus d'une semaine de contact. Il est intéressant d'étudier quelle a été l'action de ce milieu sur les propriétés pathogènes de la bactérie et de savoir si ce séjour dans un être vivant et réfractaire, lui a imprimé des modifications durables, analogues à celles que l'on peut produire expérimentalement à l'aide de conditions vitales physiques ou chimiques.

De nombreuses expériences ont été instituées pour élucider cette question et ont conduit leurs auteurs à des résultats diamétralement opposés. Pour les uns, en effet, les microbes sortent de l'organisme atténués, c'est-à-dire doués de propriétés pathogènes moindres que celles de la semence ; pour les autres, au contraire, elles y puisent un renforcement de virulence. Nous allons pénétrer dans cette discussion et rechercher les causes de ces contradictions.

Et d'abord il faut bien s'entendre sur le sens que l'on veut donner au mot atténuation d'un microbe. Si l'on veut simplement parler d'un affaiblissement de toutes ses propriétés, exclusivement personnel et non transmissible, disparaissant complètement par le transport de la bactérie atténuée sur un milieu propice, où elle puisse se rajeunir, suivant l'expression de M. Duclaux, il est bien certain qu'à un moment donné, on peut observer cette atténuation de chaque cellule microbienne.

En effet ainsi comprendre le mot atténuation, c'est le rendre synonyme de maladie, et comme le microbe, introduit dans un organisme réfractaire, y meurt et disparaît, on est bien obligé d'admettre qu'entre sa vie parfaite et la mort, il y a un instant quelque court qu'il soit, entre ces deux états, où la bactérie est simplement

malade. Mais il s'agit là d'un phénomène sans intérêt théorique ou pratique, d'observation naïve.

Tout autre serait la constatation d'une atténuation, portant principalement sur la virulence et respectant plus ou moins complètement les autres propriétés de la cellule bactérienne, entre autres et au premier rang, la végétabilité.

Dans ces conditions, l'atténuation, propriété héréditaire, aboutit à la création d'une race nouvelle, cultivable pouvant servir dans certains cas à provoquer chez un animal une maladie peu grave, engendrant l'immunité pour le virus fort. Le type de cette atténuation est celui que fait subir au bacille charbonneux la température de 40 à 41 degrés. Sa culture à cette température donne naissance, comme on sait, aux vaccins utilisés en pratique pour préserver les troupeaux contre cette redoutable affection.

L'hérédité est donc le caractère indispensable de cette forme d'atténuation, et c'est à elle que M. Pasteur réserve le vocable dont la signification nous occupe.

L'idée que les microbes devaient s'atténuer dans le corps des animaux réfractaires, est bien ancienne, et l'on a voulu chercher dans cette propriété, admise *a priori*, un mode de préparation des microbes atténués, devant être employés comme vaccins. Mais pratiquement, un résultat positif n'a été obtenu que dans un cas, et encore ce fait se rapporte-t-il à un virus, qui semble toujours faire une exception et dont la nature intime, encore inconnue, n'a pas encore fini d'intriguer les bactériologistes; nous voulons parler du virus rabique. M. Pasteur en effet a réussi à atténuer d'une manière durable le principe morbigène de cette affection en le faisant passer par le singe, qui se montre relativement réfractaire à la rage.

Toutes les autres expériences, ayant pour but la préparation commode d'un vaccin par le passage par un animal réfractaire, sont arrivées à des résultats négatifs.

Bien plus, on est arrivé dans cet ordre d'idées à un résultat opposé, à savoir que l'on pouvait obtenir un microbe atténué, dans le sens que nous avons donné plus haut, en le faisant passer par un organisme moins réfractaire que celui que l'on veut vacciner. Par exemple le bacille du rouget des porcs après plusieurs passages sur le lapin, animal doué pour lui d'une grande réceptivité, peut servir à immuniser les porcs contre cette affection.

Examinons donc les faits positifs d'observation et d'expérimentation qui avaient fait prendre pied dans la science, à cette idée de l'atténuation par un organisme réfractaire, au point d'avoir été élevée en doctrine générale par M. Flügge.

Ayant pour point de départ des expériences d'Œmler sur la virulence du bacille charbonneux inoculé à des oiseaux, expérience dont la technique n'est pas à l'abri de tout reproche, l'auteur s'étant le plus souvent servi de cultures impures, cette théorie a été nettement formulée par Kitt malgré l'inconstance de ses résultats, puis soutenue par Frank, Lubarsch, Pétruschky, Sadowsky, qui se sont servis du bacille du charbon et d'animaux réfractaires comme le pigeon, le rat, la grenouille, le chien.

MM. Emmerich et Mattei ont tiré les mêmes conclusions d'observations faites sur l'action de l'organisme du lapin vacciné sur le bacille du rouget du porc. Néanmoins leur déduction semble un peu hardie, car ils n'ont point inoculé les cultures qu'ils ont obtenues, difficilement il est vrai, après le passage sur l'animal.

Quelques expériences de M. Pourquier sur la clavelée et de MM. Finger et Galtier sur le bacille de la morve,

sont égalcment invoqués par les auteurs qui se rangent à cctte théorie.

Mais de beaucoup les plus intéressantes et les plus concluantes en apparence sont celles de MM. Charrin et Rogcr sur le bacille pyocyanique. Ces auteurs injectent de grandes quantités de culture dans les veines de lapins normaux et de lapins vaccinés, puis ils retirent du sang à ccs animaux et l'injectent à des lapins neufs. Lcs animaux infectés avec le sang de l'animal non vacciné meurent rapidement en présentant les symptômes habituels de l'infection pyocyanique; au contraire ceux qui ont reçu lc sang du lapin immunisé présentent, ou bien une survie considérable, ou bien quelques accidents sans importance : Quelques-uns même ne deviennent pas malades. Lcs auteurs concluent de là que l'organisme réfractairc a imprimé une atténuation marquée au bacille pendant son court passage.

Or si on admet pour acquis, les résultats des cxpériences de tous les autcurs précités, l'on peut bien faire deux objections.

La première, c'est d'opércr un peu à l'aveuglette; en effet puisque l'on admet que les bactéries sont détruites dans l'organisme réfractaire et que cette destruction, assez rapide surtout dans le sang, s'opère principalement dans les capillaires dcs organes où sont retenus leucocytes ct microbes, ainsi que l'a démontré M. Werigo; en injectant un volume de sang égal d'un animal neuf et d'un animal vacciné, on a des chances d'inoculer dans le second cas un nombre de bactéries de beaucoup inférieur à celui que l'on introduit avec le sang dc l'animal normal dans lequel le microbe a pu se multiplier. On fait intervenir alors la notion de quantité qui est loin d'être négligeable, lorsqu'il s'agit de comparer lcs degrés de virulence de deux microbes voisins.

La seconde objection à faire aux résultats de ces expériences résulte de l'introduction d'un élément nouveau, dont les travaux récents ont démontré toute l'importance. En effet tous les auteurs cités plus haut ne pouvant employer de cultures dans lesquelles comme nous allons le voir, la prétendue atténuation disparaît, sont obligés de se servir d'un véhicule emprunté à l'animal réfractaire lui-même, sang, fragment de tissus, sérosité, etc.

Or cette introduction simultanée du microbe et d'une sérosité quelconque emprunté à un organisme immun, suffit à fausser les résultats de l'expérience. Comme nous l'avons vu, en effet, le sérum sanguin est doué de propriétés préventives, principalement lorsqu'il est inoculé au même point et en même temps que la bactérie pathogène. Si le mélange se montre plus ou moins complètement inoffensif, ce n'est donc pas forcément l'atténuation du microbe qu'il faut invoquer, mais plutôt l'immunité acquise par l'animal sous l'influence de l'action préservatrice du véhicule injecté.

En dehors de ces objections faites aux expériences sur lesquelles elle s'appuie, on peut encore opposer à la théorie de l'atténuation par l'organisme réfractaire, les faits contraires recueillis par les auteurs; on sait en effet que c'est par le passage sur des animaux réfractaires que MM. Chamberland et Roux ont réussi à ramener les vaccins charbonneux à leur virulence primitive.

MM. Strauss et Perroncito ont cité des exemples tendant à démontrer que la bactéridie charbonneuse ne perd nullement sa virulence en passant par l'organisme de l'homme ou de la poule, qui lui sont pourtant plus ou moins complètement réfractaires.

M. Roux rapporte également un cas dans lequel le bacille du choléra des poules semblant avoir exalté sa virulence en passant par l'organisme d'un coq vacciné,

qui néanmoins avait contracté la maladie, mais sous une forme moins aiguë puisque la mort n'était survenue qu'au bout d'un mois.

Mais ce furent surtout les travaux de M. Metschnikoff et de M. Malm qui établirent que non seulement les microorganismes ne s'atténuaient pas en passant par un organisme réfractaire, mais acquièrent au contraire une virulence plus grande.

Le premier de ces auteurs a surtout étudié à ce point de vue le charbon des pigeons, le second, le charbon du chien et du lapin immunisé. Leurs résultats ont été corroborés par ceux de Mlle Tsiklinski expérimentant sur l'influence exaltante du passage du premier vaccin charbonneux dans l'organisme de la souris ou du rat, de M. Bordet étudiant l'action sur le vibrio Metschnikovii de son séjour dans l'organisme vacciné. Dans ses expériences, ce dernier auteur a constaté une augmentation notable de la toxicité des cultures et une diminution des propriétés chimiotactiques positives des microbes.

Seulement nous devons noter pour expliquer les contradictions des conclusions de ces derniers expérimentateurs avec celles des auteurs cités plus haut, qu'au lieu d'injecter directement le sang ou la sérosité des animaux réfractaires, ils la mettent en culture et inoculent les microbes résultant de cet ensemencement, se mettant à l'abri des deux reproches que nous pouvions adresser aux expériences précédentes.

Aux leurs, on pourrait reprocher d'avoir pu méconnaître une atténuation temporaire des bactéries, qui rajeunissent dans le nouveau milieu, si leurs cultures se montraient d'une virulence seulement égale à celles des microbes ayant servi à l'inoculation.

Mais du moment que l'on se trouve en présence d'une virulence supérieure à celle du microbe ayant servi de

point de départ, on ne saurait dire qu'il ne s'agit que d'un rajeunissement; car ce dernier aurait plutôt pour résultat final une atténuation qu'une exaltation du virus. Il faut donc admettre qu'il s'agit bien là véritablement de l'influence de l'organisme réfractaire dont l'action aboutit à une augmentation durable de virulence; car cette propriété se conserve un certain temps dans les cultures successives.

Cette exaltation du microbe par son séjour dans l'organisme réfractaire une fois établie, on a cherché à en fournir une explication; et la plus rationnelle est d'y voir avec M. Bordet une adaptation du virus à l'organisme réfractaire.

Mais l'éternelle question de l'action des humeurs et des cellules se pose encore à propos de la genèse de cette adaptation.

Pour M. Bordet, il s'agit d'une véritable sélection naturelle, d'après laquelle les micro-organismes les moins aptes à résister aux phagocytes succomberaient les premiers, tandis que les plus virulents pourraient proliférer encore quelque temps et donneraient lieu à la culture nouvelle. Cette interprétation ingénieuse est contestée par Mlle Tsiklinski, laquelle, se basant sur l'égale virulence des différentes colonies d'une culture sur plaque faite avec la semence dont elle s'est servie, admet qu'il ne s'agit pas là d'une sélection, mais d'un véritable renforcement.

Au reste, l'explication de l'exaltation en masse de la virulence est plus facile si l'on admet que ce phénomène résulte de la culture dans les humeurs de l'animal réfractaire. Déjà M. Metschnikoff avait démontré, à propos du vibrion avicide, que, cultivé quelque temps dans la chambre antérieure d'un animal réfractaire, ce microbe se développait facilement dans le sérum prétendu bactéricide des cobayes vaccinés.

L'adaptation au milieu pouvait donc se faire par l'action seule des humeurs.

Cette adaptation et l'exaltation qui en résulte, ont été démontrées par Mosny en ce qui concerne le pneumocoque. Cet auteur a démontré en effet que le coccus de la pneumonie, ensemencé sur le serum des lapins vaccinés contre cette infection, donnait des cultures plus virulentes que la semence elle-même. Cette conclusion, sur laquelle nous aurons à revenir à propos des théories générales de l'immunité, a été vérifiée par Isaeff pour le même microbe, par Sanarelli pour le vibrion avicide. Il est donc probable qu'il faut attribuer l'exaltation du virus à la facilité avec laquelle il végète dans les humeurs de l'animal réfractaire après en avoir contracté l'habitude.

Il résulte de cette étude que les microbes introduits dans l'organisme réfractaire luttent avec lui, et, une fois vaincus, disparaissent après un temps variable. Mais néanmoins dans cette lutte les deux partis augmentent leur puissance nocive l'un pour l'autre, et si l'organisme y acquiert, comme nous le verrons, une immunité plus solide, le microbe également devient plus résistant aux moyens de défenses employés contre lui.

On sait que l'un des éléments les plus importants de la lutte est la production par les bactéries d'agents chimiques, exerçant une influence toxique sur l'organisme. Nous devons donc rechercher comment ce dernier peut arriver à se débarrasser de ces toxines ou à neutraliser leurs effets, soit lorsque le microbe continue à se développer quelque temps dans l'économie, soit lorsque les poisons ont été introduits en même temps que lui, ou même injectés seuls.

Dans le chapitre précédent, nous avons vu qu'il fallait faire une distinction capitale parmi les toxines bactériennes; que les unes, assimilables aux diastases, n'exer-

cent pas d'action sur les organismes réfractaires, qui se montrent au contraire d'une exquise sensibilité vis-à-vis des secondes.

C'est que ces derniers, corps chimiques de composition peu connue, mais à action directement toxique, semblent peu attaquables par les moyens de défense de l'organisme.

On les retrouve en effet dans l'urine, présentant des propriétés très analogues à celles que l'on constate dans les bouillons de culture, ce qui prouve qu'ils ont pu traverser l'organisme sans y être altérés. L'élimination semble en effet être le moyen le plus efficace de protection contre eux, et son efficacité est en raison inverse de la quantité de poison introduite, et est subordonnée à l'intégrité des émonctoires.

Le foie exerce probablement aussi une action d'arrêt et même de destruction sur ces poisons, comme il le fait vis-à-vis des autres corps toxiques introduits par les voies digestives, conformément aux expériences de M. Roger. Mais on ne peut préciser encore quel est le rôle joué par la fonction hépatique dans ces intoxications microbiennes.

Parmi ces produits, nous savons qu'il faut ranger les corps qui prennent naissance à la suite des fermentations organiques provoquées par les enzymes microbiens, et l'on ne saurait méconnaître la capitale importance de ce fait en pratique.

En effet, une fois formé, le poison agit fatalement sur l'économie, désarmée contre lui, à moins qu'il ne s'agisse de sa part d'une indifférence que nous avons comparée à celle de l'espèce caprine pour les sels de morphine. Si donc la toxine primitive introduite dans le corps d'un animal réfractaire s'y montre, ainsi que nous l'avons vu, inoffensive, c'est que, de même que le microbe lui-même,

elle ne trouvera pas à exercer son influence nocive et est condamnée à disparaître.

Nous avons vu, à propos des moyens de défense de l'organisme, que la protection contre les toxines de cet ordre s'exerçait à l'aide d'une certaine action des humeurs de l'animal réfractaire, ayant pour résultat la destruction complète du poison microbien. Ce pouvoir antitoxique a été attribué à la mise en action d'un agent formé par l'organisme, et auquel on a donné le nom d'antitoxine.

Nous ne reviendrons pas ici sur les détails sur lesquels nous nous sommes étendus plus haut, ayant trait à l'origine, la nature et le mode d'action des antitoxines. Comme on le sait, le mélange de l'antitoxine et de la toxine effectué soit *in vitro*, soit dans un organisme vivant, dans des proportions convenables, variables suivant la teneur en toxine et en antitoxine des deux liquides mis en présence, a pour résultat immédiat la neutralisation, peut-être même la destruction complète du poison microbien, sur la nature diastasique duquel nous nous sommes suffisamment étendus.

Mais nous devons nous demander ici si cette destruction, incontestable dans certaines conditions, est constante dans tous les organismes immuns.

Ainsi que nous l'avons vu dans le chapitre précédent, les animaux naturellement réfractaires sont insensibles à la toxine, qui peut sans inconvénient être plus ou moins longtemps charriée par le sang sans provoquer d'accidents. Elle y demeure néanmoins encore active pendant un certain temps, puisque ce sang, injecté à des animaux sensibles, produit sur eux des effets toxiques.

Mais cependant, au bout de quelques jours, sans que l'on ait pu supposer qu'il se soit agi d'une élimination, on ne peut plus déceler aucune trace de toxine dans le corps de l'animal inoculé. Le poison a été détruit, et

cela par le procédé de l'antitoxine; car, à partir de ce moment, le sérum de l'animal acquiert des propriétés antitoxiques dont il était complètement dépourvu avant l'injection des produits microbiens.

Il se produit donc ce fait curieux : l'injection d'une diastase toxique à un animal réfractaire à l'affection causée par le microbe susceptible de la sécréter, ne provoque aucun symptôme morbide, mais y sollicite une réaction contre la présence de la toxine, réaction ayant pour résultat la formation d'un agent antitoxique qui amène sa disparition complète de l'économie et persiste après lui dans le sang.

On voit donc là encore une double action : celle de la toxine sur l'organisme aboutissant à la production de l'antitoxine, et celle de l'organisme sur la toxine, ayant pour résultat la destruction de celle-ci.

CHAPITRE VII

ÉTIOLOGIE GÉNÉRALE DE L'IMMUNITÉ SA DURÉE, SA TRANSMISSIBILITÉ

Immunités naturelles. — Immunités d'espèces, de races, de variétés. — Immunités individuelles. — Leur importance en expérimentation.

Immunité acquise, durable, passagère. — Jamais instantanée, reversions, rechutes. — Immunité conférée par une maladie infectieuse contre une affection différente : vaccine et variole.

Immunité provoquée. — Vaccination par l'inoculation du microbe pathogène. — Intervention de la quantité de microbes, du siège de l'inoculation, de l'atténuation de la bactérie par les agents physiques, chimiques, ou le passage chez des animaux très réceptifs. — — Vaccination par les produits bactériens. — Mode de préparation. — Vaccination par le sérum préventif.

Temps nécessaire à l'établissement de l'immunité, variable suivant les affections. — Action instantanée du sérum préventif.

Durée de l'immunité. — Très variable, en proportion directe avec l'intensité de l'affection vaccinale. — Longue durée de la vaccination par les microbes eux-mêmes ; durée plus brève de l'immunisation par les produits solubles ; durée très courte de l'action du sérum préventif. — Indications différentes.

Transmissibilité de l'hérédité. — Vaccination pendant la gestation, agissant directement sur le fœtus. — Hérédité de l'immunisation antérieure à la conception. — Action probable du sérum. — Expériences d'Ehrlich sur la transmissibilité de l'immunité par la lactation.

L'immunité d'un être quelconque contre l'action nocive d'un microbe peut avoir trois origines distinctes; elle peut être naturelle, acquise ou provoquée.

Un animal est doué d'une immunité naturelle lorsque cette propriété est inhérente à son essence même, au développement normal de ses fonctions, indépendamment de tout accident et de toute intervention.

Si l'on compare le petit nombre de micro-organismes susceptibles de produire des maladies à la quantité infinie d'espèces microbiennes existantes, on voit le rôle considérable joué par l'immunité naturelle, rôle un peu méconnu parce que l'on songe plutôt aux périls de tous les jours qu'aux dangers plus éloignés.

Quels que soient l'origine intime de cette propriété et son mécanisme, que nous étudierons plus loin, on peut dire en général qu'un animal est naturellement réfractaire parce que ce caractère est commun à tous les animaux qui lui sont semblables. Mais cette similitude peut être plus ou moins éloignée. On peut, par exemple, distinguer des immunités de classes, de genres, d'espèces, de races, de variétés.

Nous en avons rapporté, au début de ce livre, des exemples très nets, en rappelant que rien autre que l'expérimentation ne peut établir si telle ou telle race, espèce, etc., est réceptive ou réfractaire à l'égard d'une maladie infectieuse. Des espèces très proches, des races, que quelques caractères extérieurs suffisent à peine à différencier, peuvent réagir d'une manière absolument différente vis-à-vis d'un même microbe.

Si l'on songe en même temps à toute la série des immunités incomplètes et à la quantité d'agents qui, comme nous le verrons, peuvent renforcer ou diminuer l'état réfractaire, on comprendra combien il est difficile d'établir une séparation absolument nette entre les animaux naturellement réceptifs et naturellement réfractaires.

Lorsque l'une ou l'autre de ces qualités est très accentuée, la distinction est facile. Mais dans ces études où

tout est relatif, il existe forcément au milieu de toutes ces transitions un point mort où les conditions extérieures prennent une influence prépondérante : aussi, dans les espèces douées d'une réceptivité moyenne pour un microbe, trouve-t-on des individus se montrant plus ou moins complètement réfractaires.

Cette immunité individuelle peut dépendre de causes connues, telles que l'âge, les animaux âgés étant en général plus réfractaires que les jeunes (exemple : les rats pour le charbon), le sexe, les femelles étant ordinairement plus réceptives que les mâles. Mais le plus souvent, elle résulte d'un ensemble de conditions nutritives, ayant pour résultat un accroissement de résistance que rien ne saurait faire prévoir d'une manière absolue.

Ces immunités individuelles présentent un grand intérêt pratique ; mais elles sont aussi d'une grande importance au point de vue expérimental.

En effet, avant d'être en droit de généraliser les résultats obtenus sur des espèces ainsi placées sur les limites de la réceptivité et de l'immunité, les expériences ne sauraient être trop multipliées, et autant que possible variées dans leur technique propre et dans la provenance des animaux dont on se sert ; bien des contradictions seraient ainsi évitées. Nous ne saurions prendre un meilleur exemple que l'immunité du rat blanc contre le charbon, tour à tour admise et contestée, suivant qu'il s'agissait des animaux de tel ou tel laboratoire.

On devra donc, dans la détermination de la réceptivité ou de l'immunité d'une espèce pour tel ou tel microbe, chercher à se mettre à l'abri de la cause d'erreur dérivant de ces immunités individuelles.

L'immunité acquise est celle qui est conférée à un animal naturellement réceptif par une maladie sponta-

nément contractée et dont son organisme parvient à triompher.

Le plus souvent il s'agit d'une infection dont la première attaque rend l'organisme réfractaire.

On sait qu'il en est ainsi d'un grand nombre de maladies infectieuses. Pour les unes, l'immunité est constante et presque parfaite. Il est, par exemple, assez exceptionnel de voir une fièvre éruptive comme la rougeole, la varicelle, la scarlatine, la variole, frapper plusieurs fois le même individu, pour que, dans bien des cas, on puisse supposer que les exceptions à cette règle reposent sur une erreur de diagnostic.

Pour d'autres, comme la fièvre typhoïde, les récidives sont relativement rares. Pour d'autres enfin, l'immunité conférée par une première atteinte est presque nulle et de peu d'importance; parfois même il semble résulter plutôt d'une première infection une tendance plus grande à contracter de nouveau la maladie, comme, par exemple, on peut l'observer pour l'érysipèle, la pneumonie, le rhumatisme articulaire aigu. Dans ces derniers cas, il faut faire probablement la part de la persistance dans l'économie du germe infectieux, qui profite de la moindre défaillance de l'organisme pour y pulluler à nouveau.

La maladie une fois terminée, une chose à noter à ce propos dans l'histoire de l'immunité acquise est le temps nécessaire à l'organisme pour acquérir cette nouvelle propriété.

Il est à remarquer, en effet, que quelquefois, au déclin des maladies susceptibles de rendre complètement réfractaires comme la scarlatine, la rougeole et surtout la fièvre typhoïde, les phénomènes morbides qui semblaient toucher à leur fin ou même être complètement terminés, réapparaissent à nouveau et donnent lieu à

une nouvelle évolution de la maladie, habituellement plus bénigne, parfois néanmoins plus grave que la première.

Ces réinfections portent le nom de réversion si l'atteinte primitive n'était pas terminée, de rechute si les phénomènes morbides avaient complètement disparu; elles indiquent bien que l'immunité, conférée par la première attaque, n'est pas immédiatement acquise, mais nécessite pour s'établir un délai plus ou moins long.

Parfois même les réversions ou les rechutes sont multiples, et c'est seulement après trois ou quatre atteintes successives que la réceptivité semble épuisée. Au contraire, une fois la maladie infectieuse terminée depuis huit ou dix jours, l'immunité est acquise, et alors les récidives deviennent extrêmement rares.

En général, une première infection guérie ne protège l'organisme que contre le microbe qui la cause. On peut néanmoins se demander si, dans certains cas, cette immunité acquise contre une maladie ne peut pas, en même temps, rendre l'animal réfractaire contre une autre affection. Cette idée *a priori*, qui a été le point de départ de bien des expériences et de bien des recherches infructueuses, repose pourtant sur un fait capital d'observation, qui a suffi à révolutionner la pathologie, à savoir l'immunité conférée contre la variole par la vaccine.

En effet, si l'on admet, avec l'École de Lyon, la non-identité entre la vaccine et la variole atténuée par son passage chez les animaux, non-identité rendue incontestable par les nouveaux travaux de M. Chauveau, qui s'en est toujours fait le champion, on est bien obligé d'admettre qu'au point de vue général, il ne faut pas repousser l'hypothèse d'une immunité conférée par une maladie contre une autre.

C'est de la constatation déjà ancienne de ces phénomènes de l'immunité acquise qu'est découlée naturellement l'idée de provoquer artificiellement une affection aussi bénigne que possible pour préserver contre une maladie plus grave. De là les essais de variolisation et de syphilisation, de là surtout la merveilleuse découverte de Jenner.

L'étude de cette immunité provoquée est celle qui a le plus attiré l'attention depuis l'apparition de la bactériologie.

Les travaux de M. Pasteur ont eu tant d'imitateurs que l'histoire des vaccinations qui portent le nom de leur illustre inventeur, est déjà trop longue pour pouvoir être retracée même en résumé dans le cadre d'un simple chapitre. Elle fera donc l'objet d'un travail spécial, et nous énumérerons simplement ici les procédés généraux d'immunisation, sans entrer dans aucun détail.

Pour préserver un animal contre une affection virulente on peut se servir soit de la bactérie pathogène elle-même, soit de ses produits de culture ou d'autres agents chimiques, soit enfin du sang ou du sérum d'un autre animal.

Si l'on ajoute la possibilité dans quelques cas rares d'utiliser l'action d'un autre virus, on voit que toutes les vaccinations peuvent se rapporter à l'une de ces méthodes générales dont les trois premières sont les plus importantes au point de vue scientifique, la quatrième ne s'appliquant qu'à la vaccine jennérienne, dont le mécanisme est encore loin d'être élucidé et dont le principe ne semble pas se prêter à une grande généralisation.

1° Vaccination par l'inoculation du microbe pathogène.

Le procédé le plus fréquemment employé dans les vaccinations pastoriennes est l'inoculation de la bactérie

pathogène elle-même; mais pour arriver à ne déterminer que des accidents peu graves comparativement à ceux dont on veut préserver, on peut agir sur les phénomènes morbides de plusieurs manières différentes en variant la dose, la voie d'introduction ou surtout la virulence du microbe inoculé.

En effet on peut inoculer une quantité très faible de bactéries et produire ainsi une affection curable avec un microbe dont l'effet est mortel avec des doses plus fortes : cette méthode, plus intéressante au point de vue théorique qu'au point de vue pratique, a été appliquée avec succès au bacille du charbon (Chauveau), du charbon symptomatique, du tétanos (Vaillard), du rouget du porc (Emmerich).

La voie d'introduction d'un microbe présente parfois une grande importance au point de vue de l'intensité des effets morbides. Telle bactérie très pathogène lorsqu'on l'introduit dans le sang, ne donne lieu qu'à des accidents sans gravité si on l'introduit dans le tissu cellulaire; il en est ainsi pour le bacille pyocyanique (d'après Charrin), alors que l'agent du charbon symptomatique se comporte d'une manière absolument opposée et produit des effets atténués lorsqu'on l'injecte directement dans le sang, mortel si on l'introduit directement dans les tissus.

Nous pourrions multiplier les exemples de ces vaccinations obtenues en inoculant le microbe dans tel ou tel tissu; il est curieux de savoir qu'on peut obtenir des effets analogues en l'introduisant dans des organes plus ou moins excentriques. En se servant par exemple de la queue des animaux comme porte d'entrée, on peut conférer l'immunité aux ruminants contre le charbon symptomatique et la péripneumonie.

Mais la méthode qui a donné de beaucoup les plus

beaux résultats, lorsque l'on veut se servir du microbe lui-même, est celle qui est basée sur son atténuation, c'est-à-dire sur une diminution plus ou moins durable de virulence. Nous ne saurions insister longuement ici sur la différence capitale qu'il faut établir entre l'atténuation durable, transmissible, héréditaire, donnant des résultats fixes, sur lesquels on peut compter, et l'atténuation passagère qui est plutôt un affaiblissement général qu'une atténuation véritable, et dont la pratique doit être limitée par suite de l'inconstance des effets produits, suivant que le microbe est ou n'est pas encore susceptible d'un rajeunissement facile.

Les principaux procédés employés pour diminuer la virulence d'un microbe sont les agents physiques, et principalement la chaleur, la lumière et la dessiccation; les agents chimiques comme l'oxygène, les antiseptiques ou les produits de culture d'autres microbes, que l'on peut faire agir soit sur le microbe en état d'inertie, soit sur le microbe en voie de développement.

De cette dernière méthode on peut rapprocher l'atténuation par les cultures artificielles, soit que le résultat dépende du fait simple de végéter sur un bouillon inerte, soit qu'il tienne à la nature spéciale du milieu nutritif qu'on lui offre, soit enfin que l'on abandonne la culture à elle-même et que l'atténuation soit due à son vieillissement.

Enfin dans certains cas rares, ainsi que nous l'avons vu plus haut, on peut obtenir un microbe atténué en l'inoculant successivement à des animaux, non pas réfractaires comme on l'avait cru longtemps, mais au contraire plus réceptifs que l'espèce que l'on veut vacciner. Il semble que dans ce dernier cas la bactérie, ayant un moindre effort à surmonter, perde une partie de sa puissance pathogène devenue inutile.

2° Vaccination par inoculation des produits bactériens.

Pressentie par MM. Chauveau et Toussaint, ébauchée par Wooldridge, Ferran, Salmon et Charrin, la vaccination par les produits de culture débarrassés de tout microbe vivant n'est devenue un fait incontesté, qu'avec les mémoires de MM. Roux et Chamberland sur l'action préventive des substances solubles sécrétées par le vibrion septique et le bacille du charbon symptomatique. Presque en même temps apparaissait le travail de MM. Chantemesse et Widal qui étaient arrivés au même résultat en expérimentant sur le bacille typhique, bientôt suivi d'un mémoire de M. Gamaléia sur la vaccination chimique par les produits de culture du vibrion avicide.

Depuis de nombreux travaux ont généralisé les conclusions des précédents auteurs à un grand nombre d'infections microbiennes, telles que le tétanos (Vaillard), l'érysipèle (Roger), etc., etc.

Nous n'entrerons pas ici dans l'étude détaillée des substances vaccinales élaborées par les micro-organismes, et nous nous bornerons à énumérer leurs divers modes de préparation, le principe de la méthode restant le même.

Pour quelques affections, il suffit de débarrasser le bouillon de culture des microbes eux-mêmes pour obtenir un liquide pouvant prévenir l'organisme contre une inoculation bactérienne.

Dans d'autres cas, en raison des propriétés toxiques de ce liquide, on est obligé d'employer la chaleur qui peut, tout en agissant sur certains poisons, laisser intactes les substances vaccinales ; parfois même, comme pour le vibrion avicide, ces dernières peuvent être extraites par la distillation.

Enfin on peut en mélangeant les produits toxiques avec une substance chimique les modifiant plus ou moins

profondément, obtenir des vaccins doués d'une grande puissance. L'action de l'iode sur la toxine tétanique est un des meilleurs exemples de cette dernière méthode.

3° Vaccination par le sang ou le sérum d'autres animaux.

Cette dernière méthode qui, bien que récente, a déjà donné des résultats merveilleux au point de vue théorique, date des expériences de MM. Richet et Héricourt sur l'immunité conférée aux animaux sensibles à la tuberculose aviaire par les injections de sang de chien, espèce qui se montre réfractaire à cette affection.

Mais elle a surtout pris rang dans la science depuis la découverte du pouvoir antitoxique du sérum des animaux rendus réfractaires à certaines affections toxiques.

C'est donc surtout à MM. Behring, Kitasato et Wassermann que revient l'honneur d'avoir montré tout ce que cette nouvelle voie semble réserver à l'avenir.

Bien que les injections de sang antitoxique n'aient pas donné en pratique tout ce que l'on avait pu en espérer, elles se sont montrées fécondes en résultats théoriques.

Elles ont en effet attiré l'attention sur les propriétés préventives du sang en général, et en dehors même des affections vraiment toxiques, comme la diphtérie et le tétanos, on a pu constater que le sérum des animaux vaccinés contre une affection pouvait par injection sous-cutanée préserver un autre animal contre le même microbe pathogène. Le fait a été démontré pour le vibrion avicide par M. Sanarelli, pour le vibrion cholérique par M. Metschnikoff, pour le bacille typhique par MM. Chantemesse et Widal, pour le pneumocoque par MM. Klemperer et M. Issaeff. Mais bien des obscurités règnent encore sur le mécanisme de cette propriété vaccinale; en effet, il semble résulter des recherches de

M. Metschnikoff sur le vibrion cholérique qu'il n'y a pas un rapport nécessaire entre le pouvoir préventif d'un sérum et l'état réfractaire de celui qui le fournit, puisqu'il a trouvé cette propriété dans le sang d'individus malades ou même morts du choléra.

Telles sont à grands traits les conditions principales de l'immunité acquise sur lesquelles nous nous proposons de revenir dans un prochain travail sur les vaccinations.

Les facilités qu'elle offre à l'expérimentation lui ont donné une importance capitale au point de vue théorique, de même qu'au point de vue pratique, elle occupe la première place par les résultats prophylactiques et même curatifs que l'on peut obtenir et en espérer.

Nous avons vu à propos de l'immunité acquise que l'organisme ne devenait réfractaire à une affection qu'après un délai plus ou moins long après la première atteinte; il en est de même en général pour l'immunité provoquée; néanmoins le temps écoulé entre l'inoculation vaccinale et l'immunisation de l'animal est variable suivant la maladie que l'on peut prévenir et surtout la méthode de vaccination mise en œuvre.

Si l'on emploie soit le microbe lui-même, soit les produits solubles, le travail organique qui aboutit à l'état réfractaire, demande toujours plusieurs jours pour s'accomplir; on peut dire qu'une semaine est le terme moyen qui lui est nécessaire. Néanmoins il est variable; ainsi, par exemple, pour l'immunisation la mieux connue cliniquement, la vaccine, on sait que l'immunité n'est acquise que du 10e au 11e jour après l'inoculation.

Si l'on emploie au contraire le sérum préventif extrait d'un autre animal, l'action est instantanée et l'immunité qui en résulte, immédiatement acquise. Le maximum d'efficacité de cette méthode d'immunisation semble même être obtenu, lorsque l'injection de sérum préventif

et l'inoculation du microbe pathogène ont lieu en même temps et au même point. On voit par là la différence considérable qui existe entre cette dernière méthode et les précédentes.

La même variabilité peut être constatée, si l'on recherche la durée de l'immunité acquise ou provoquée. Pour ce qui est de la première, de même que nous avons vu que les maladies infectieuses différaient entre elles par leur tendance plus ou moins marquée à conférer l'immunité par une première atteinte, on observe les mêmes variations pour ce qui est de la durée de cet état réfractaire.

Celles dont l'action est la plus constante, sont en même temps celles qui agissent de la manière la plus durable. Les fièvres éruptives, par exemple, laissent après elles une immunité qui persiste habituellement pendant tout le reste de la vie. A côté d'elles se trouvent des affections qui protègent contre une deuxième atteinte pendant un temps si court que la clinique avait méconnu leur pouvoir vaccinant et que ce dernier n'a été définitivement établi que par la seule expérimentation. L'érysipèle et la pneumonie sont deux exemples de ce fait et l'état réfractaire que ces affections confèrent, se chiffre par semaines au lieu de se compter par années.

Du reste il est difficile d'établir au juste pour chaque maladie la durée de l'immunité acquise par une première attaque. Outre les variations individuelles, on doit compter également avec la longueur et surtout l'intensité de la maladie.

Une atteinte légère ne donne souvent qu'un état réfractaire passager, et l'on peut dire qu'en général la période d'immunité est d'autant plus longue et son degré plus élevé, que la maladie première s'est montrée plus sévère dans ses symptômes.

Les mêmes réflexions sont applicables à l'immunité artificielle qui, au fond, ne diffère nullement dans son mécanisme de l'immunité acquise, le travail organique aboutissant à l'état réfractaire se faisant sous l'influence d'une infection spontanée dans un cas, provoquée dans l'autre. Aussi tout ce que nous avons dit de la forme précédente peut s'appliquer à celle qui est le résultat de l'inoculation d'un micro-organisme.

Celui-ci en se développant, donne lieu, comme nous l'avons vu, à une affection locale ou générale suivant la virulence du microbe et les conditions dans lesquelles est faite l'inoculation. Là aussi, plus était fort le virus employé et dont aura triomphé l'organisme, plus sera complète et longue l'immunité conférée par la maladie vaccinale. Aussi pour que la maladie due au vaccin ne soit pas assez grave pour constituer un danger, préfère-t-on à une infection violente et unique, une série de vaccinations par des doses progressives ou des microbes d'une virulence graduée, donnant lieu à plusieurs atteintes relativement inoffensives, mais dont la somme produit le même effet vaccinant qu'une seule maladie grave.

Néanmoins l'immunité conférée, étudiée surtout sur des infections se rapprochant plutôt de la seconde des deux catégories signalées plus haut, s'épuise toujours après un temps plus ou moins long, temps qu'il est difficile de préciser exactement pour chaque affection, étant donnée la grande variabilité de tous les facteurs mis en jeu.

On sait que la vaccination jennérienne confère contre la variole une immunité d'une durée de dix ans environ. C'est là, croyons-nous, le seul chiffre bien fixé, la brièveté de la vie des animaux de laboratoire ne permettant pas en général d'aussi longues recherches.

En tout cas l'on peut dire que, toutes choses égales

d'ailleurs, il semble que la vaccination par le microbe lui-même doué de toute sa virulence est celle qui est suivie d'un état réfractaire de la plus longue durée; puis viennent les méthodes qui ont pour agents les bactéries atténuées d'une virulence progressive; les vaccinations chimiques, malgré leur efficacité, semblent conférer une immunité moins longue.

Mais de même que nous avons signalé une divergence considérable entre ces procédés et celui qui repose sur l'utilisation des propriétés préventives d'un sérum, tant au point de vue de la rapidité avec laquelle le résultat est obtenu que par rapport à son mode d'action probable, les injections de sérum ne provoquant aucun phénomène morbide, on constate une différence considérable au point de vue de la durée de l'état réfractaire provoqué par ces différentes méthodes.

En effet, l'immunité conférée par le sérum est essentiellement passagère et se chiffre seulement par jours. Il semble qu'elle est liée à la présence même du produit et ne correspond en tout cas à aucune modification interne et durable de l'organisme. Ce fait est surtout intéressant au point de vue pratique. En effet cette grande différence entre les effets de ces procédés de vaccination, fait que l'un ou l'autre sera indiqué suivant les résultats que l'on voudra obtenir : force et durée dans un cas, rapidité et innocuité dans l'autre.

Nous ne devons pas seulement rechercher ce que devient l'immunité dans l'économie de l'animal rendu réfractaire; mais encore devons-nous demander si la modification de l'organisme qui y correspond est transmissible à sa descendance. Nous savons peu de chose sur l'hérédité de l'immunité du père, alors qu'au contraire, un grand nombre de faits ont établi la transmissibilité de l'état réfractaire maternel à sa descendance.

Mais quant au mécanisme de la transmission, ces observations doivent être divisées en deux groupes : celles dans lesquelles l'immunisation de la mère a eu lieu pendant la gestation, et celles où l'état réfractaire était acquis avant la conception.

Dans le premier cas, le fœtus participe probablement d'une manière directe à l'immunisation de la mère, et il est possible qu'impressionné de même, son organisme subisse les mêmes modifications, aboutissant à la création de l'état réfractaire.

En effet, que, suivant les uns, il reçoive directement un petit nombre de microbes traversant la barrière placentaire et le vaccinant d'après la première méthode citée plus haut, ou que, suivant d'autres, les produits solubles de l'agent pathogène passant au niveau du placenta vienne lui conférer l'immunité, il s'agit toujours ici d'une véritable immunisation par les procédés connus.

Nous nous rangerons de préférence à la théorie qui fait jouer le rôle prépondérant au passage des toxines bactériennes, théorie créée par M. Chauveau, qui y a vu le premier exemple de vaccination chimique ; cette explication a pour elle le peu de tendance qu'ont en général les vaccins figurés à se généraliser dans le sang et le passage exceptionnel des microbes à travers le placenta sans lésion grave de celui-ci.

Plus intéressante encore est l'immunité transmise par un animal rendu réfractaire avant la conception ; car il faut voir là un indice de la modification profonde imprimée par l'immunisation à l'organisme maternel. Les deux explications citées plus haut ne peuvent s'y appliquer ; il faut y voir un mécanisme analogue à celui de l'hérédité de l'immunité naturelle, l'acquisition d'une propriété nouvelle due au développement dans un milieu doué de cette propriété.

Que l'influence porte sur le germe lui-même, ou qu'elle soit due aux échanges au niveau du placenta avec un sérum doué de propriétés préventives, l'acquisition de cette immunité par transmission héréditaire est un fait important, en ce qu'il montre l'état réfractaire, non comme une qualité accessoire, mais comme une propriété inhérente aux fonctions intimes de l'organisme.

Ce rôle du sérum dans l'hérédité de l'immunité devient encore plus admissible si on le rapproche du fait remarquable rapporté par Ehrlich dans ses travaux sur les vaccinations contre les toxines végétales. Il a reconnu, en effet, que le lait des animaux rendus réfractaires pouvait à lui seul immuniser de jeunes animaux contre ces poisons. Pour cela, il fait nourrir des souris venant de naître d'une mère réceptive par une souris vaccinée, et constate qu'elles contractent l'immunité par l'intermédiaire du lait, auquel il reconnaît un pouvoir antitoxique sur ces toxines végétales.

La constatation d'une propriété analogue dans le lait des femelles immunisées contre le tétanos, peut faire supposer que la lactation peut également dans certaines conditions jouer un rôle dans la transmission de l'hérédité.

Des constatations de ce genre ont du reste été faites sur des animaux vaccinés contre le tétanos et le choléra.

CHAPITRE VIII

CAUSES PRODUISANT L'AFFAIBLISSEMENT DE L'IMMUNITÉ

Renforcement du microbe, ou diminution de résistance de l'organisme. — Causes agissant sur l'organisme entier. — Dyscrasies. Température. — Surmenage. — Inanition. — Mode d'alimentation. — Saignée. — Ablation de certains organes. — Introduction dans l'économie de substances soit chimiques (narcotiques, glycose), soit d'origine microbienne, que ces dernières soient produites par des bactéries de même espèce ou d'espèce différente. — Action des poudres inertes. — Influence considérable de la quantité des germes inoculés. — De la virulence. — Choix de la porte d'entrée : chambre antérieure de l'œil.

Causes agissant au niveau de la porte d'entrée. — Traumatisme. — Actions chimiques. — Poisons microbiens de même espèce ou d'espèce différente. — Associations microbiennes. — Influence du système nerveux.

Ainsi que nous venons de le voir, l'immunité acquise ou provoquée abandonnée à elle-même s'affaiblit peu à peu et finit par disparaître. Néanmoins pendant toute la période pendant laquelle l'organisme se montre réfractaire, il ne faut pas oublier qne l'immunité n'est qu'une de ses propriétés contingentes. Nous avons assez insisté sur ce caractère pour que l'on comprenne facilement que dans certaines conditions le microbe puisse triompher de l'état réfractaire, les moyens d'attaque se trouvant supérieurs à la défense de l'organisme.

Deux cas peuvent se produire pour aboutir à ce ré-

sultat; ou bien il s'agit d'un renforcement, ou d'un aide apportée au microbe, ou, au contraire, ce sont les forces de résistance de l'organisme qui sont directement atteintes.

De toutes manières, on peut diviser en deux grandes classes les différentes causes qui peuvent amener un affaiblissement de l'immunité. Les unes, en effet, exercent leur action sur l'économie tout entière qu'elles mettent hors d'état de soutenir la lutte; les autres, au contraire, y prennent une part plus directe, et ne s'attaquent pas à la résistance générale, mais à la défense locale opposée par l'organisme au niveau de la porte d'entrée du microbe.

Parmi les premières il faut placer toutes les conditions susceptibles d'exercer une influence dépressive. On sait en effet le rôle considérable joué en pathologie par les causes prédisposantes, au nombre desquelles il faut mettre aux premiers rangs la misère physiologique, l'encombrement, le surmenage, les dyscrasies passagères ou durables, et parmi ces dernières les affections chroniques comme le diabète, le mal de Bright, etc.

Nous ne nous appesantirons pas sur ces notions connues de tous les médecins, et étudierons ici celles-là seules qui ont fait l'objet de recherches expérimentales.

L'une des causes le plus anciennement étudiées et qui correspond à une notion d'étiologie générale reconnue de tout temps, est certainement le refroidissement. Depuis les expériences de Pasteur sur les résultats positifs de l'inoculation du charbon à des poules refroidies en les fixant à une planchette, et en les plongeant dans l'eau froide, de nombreux auteurs ont obtenu des résultats analogues. M. Charrin a constaté que le refroidissement diminue la résistance du cobaye au bacille pyocyanique, et M. Platania, expérimentant sur le pneumocoque intro-

duit dans la trachée, a observé que les animaux placés dans une atmosphère froide, s'infectaient beaucoup plus facilement.

L'influence du froid n'est donc pas douteuse, mais comment faut-il la comprendre?

S'agit-il tout simplement de la disparition d'une condition défavorable au microbe, qui se trouve ainsi dans de meilleures conditions de température? Cette explication applicable aux expériences sur les poules et la bactéridie charbonneuse, ne peut nullement être trouvée suffisante dans les autres cas, et même on peut objecter à celles-là que M. Wagner a pu par d'autres moyens rendre charbonneuses des poules non refroidies. Ce dernier auteur constate en même temps dans ses expériences que le refroidissement progressif est beaucoup moins actif que le changement brusque de température, d'accord en cela avec les observations cliniques.

Il s'agit donc bien plutôt d'une action du froid sur l'organisme, le rendant momentanément inapte à se servir des moyens de défense qui constituent son état réfractaire. On sait en effet, par les expériences de M. Bouchard, qu'en tuant des cobayes par des refroidissements successifs, on constate que leur milieu sanguin est envahi par des micro-organismes variés, non pathogènes dans les conditions normales.

Cette influence nuisible sur l'économie semble s'exercer bien plus sur la vie cellulaire que sur la composition chimique des humeurs, et, de fait, M. Wagner a constaté *de visu* que chez les poules refroidies la diapédèse ne se faisait pas normalement, et que les leucocytes ne se portaient qu'en très faible quantité au niveau de la porte d'entrée.

Le surmenage a produit entre les mains de MM. Charrin et Roger des résultats très comparables à ceux obtenus

par le refroidissement. Ils ont pu en effet triompher de l'immunité naturelle du rat pour le bacille du charbon symptomatique, en faisant tourner les animaux avant ou après l'inoculation dans un tambour dont la rotation obligeait les animaux à des efforts musculaires continus.

Par la même méthode, ils ont pu amener à contracter le charbon bactéridien, des rats naturellement réfractaires à cette affection.

L'inanition, effleurée par M. Gibier dans ses expériences sur le développement du charbon chez les grenouilles a fait l'objet des recherches de MM. Canalis et Morpurgo. Ces auteurs se sont servis du charbon comme terrain d'études, et ont choisi comme animal d'expériences le pigeon, qui jouit vis-à-vis de cette affection d'une immunité assez marquée. Ils ont constaté que tous les animaux privés de nourriture un peu avant l'inoculation ou seulement à partir de ce moment succombaient au charbon, alors que chez les témoins la mortalité n'était que d'un sixième. L'influence du jeûne, pour être très marquée pendant sa durée, n'est pourtant pas très profonde : car même après un jeûne de plusieurs jours le pigeon peut résister à la bactéridie si on lui rend sa nourriture aussitôt qu'il a été inoculé.

Le mode de nourriture semble exercer également une influence assez considérable, et d'après M. Feser les rats soumis à un régime végétal perdent leur immunité naturelle contre le charbon, alors qu'au contraire une alimentation carnée les rend plus résistants. Néanmoins les conclusions de Feser, reprises récemment par Kurth, ont été contestées par M. Strauss.

D'autres influences débilitantes ont été expérimentées. La saignée par exemple agit comme cause prédisposante. M. Serafini, inoculant le pneumocoque au chien a constaté la facilité avec laquelle on produit l'infection

par la saignée. M. Arloing rapporte également des expériences de M. Rodet sur le charbon, concluant dans le même sens.

La suppression de certains organes dont les fonctions ne sont pas encore complètement élucidées a semblé aussi dans certains cas faire disparaître l'immunité naturelle; M. Bardach, dans plusieurs mémoires sur le rôle de la rate dans les maladies infectieuses a établi la possibilité de rendre les chiens charbonneux après leur avoir fait subir l'ablation de cet organe. Un fait analogue a été observé par MM. Tizzoni et Cattani, qui ont constaté l'impossibilité de vacciner contre le tétanos les animaux dératés.

En dehors de ces moyens d'agir sur l'ensemble de l'organisme, il est également possible d'exercer sur lui une influence nocive en introduisant dans la circulation des corps susceptibles de l'impressionner d'une manière ou d'une autre.

C'est ainsi qu'agissent les substances narcotiques comme le chloral, employé par M. Platania pour conférer le charbon aux grenouilles, et par M. Wagner pour rendre les poules charbonneuses. Entre les mains du premier de ces deux observateurs, l'alcool et le curare ont donné des résultats analogues.

On sait quelle influence néfaste exerce le diabète sur la marche des maladies infectieuses. Certains auteurs ont voulu reproduire expérimentalement cette condition défavorable. Budjwid a démontré que l'injection préalable de glycose dans le sang rendait beaucoup plus efficaces les inoculations du staphylocoque pyogène, et Léo a vu l'immunité des rats contre le charbon et celle des souris contre la morve ne pas résister à l'ingestion de phloridzine, substance qui a, comme on sait, la propriété de provoquer un diabète sucré temporaire.

Expérimentant sur des lapins, nous avons également pu provoquer des troubles très graves, terminés par la mort, à l'aide de streptocoques peu virulents pour les animaux témoins, en nous servant de cette substance ou bien de nitrate d'urane.

Plus intéressant encore est l'effet de l'intoxication de l'économie par les produits microbiens, introduits dans la circulation générale. Si par exemple on injecte à un animal une petite quantité de bouillon de culture d'un microbe, il devient apte à contracter la maladie produite par cette bactérie.

Ce fait est des plus curieux, si on le compare au phénomène rapporté plus haut de la vaccination par les produits solubles, avec lequel il semble en contradiction. Mais si l'on réfléchit, on voit que l'action n'est pas la même, que l'immunisation dans un cas succède à un travail de l'organisme puisqu'elle n'est point instantanée, tandis que la prédisposition est immédiatement consécutive à l'injection des substances microbiennes.

Du reste, nous avons vu toute la différence qui existe entre les produits des micro-organismes ; les substances vaccinantes ne sont pas probablement les mêmes que les substances prédisposantes qui doivent se rapprocher par leur action favorisante des sécrétions utiles à la vie des microbes, c'est-à-dire des diastases. Cette dissociation en substances favorisantes et substances vaccinales semble avoir été obtenue pour diverses bactéries, bacille pyocyanique (Charrin), érysipèle (Roger).

La contradiction n'est donc qu'apparente ainsi que cela a lieu le plus souvent lorsqu'il s'agit de faits bien établis expérimentalement comme les suivants.

En injectant à un lapin le liquide des muscles œdémateux d'un animal mort du charbon symptomatique, on arrive, ainsi que l'a constaté M. Roger, à rendre

réceptif à cette maladie cet animal, qui y est naturellement réfractaire. M. Bouchard est arrivé à des résultats analogues en expérimentant sur le bacille pyocyanique. S'adressant à un microbe d'une plus grande importance pratique, le bacille tuberculeux, M. Courmont a constaté que les produits sécrétés par lui, facilitent dans une large mesure une infection ultérieure par ce même microbe.

Nous étions arrivés aux mêmes résultats dans des expériences restées inédites en nous servant d'extrait glycériné de poumons tuberculeux, filtré sur porcelaine.

Enfin dans leurs études sur l'action du staphylocoque pyogène, M. Herman et MM. Rodet et Courmont ont observé une prédisposition remarquable par l'injection de l'extrait des cultures. Dans les observations de ces derniers auteurs, l'action favorisante de ces produits a été assez durable pour pouvoir être encore constatable au bout de trois mois.

Mais ce n'est pas seulement les produits de culture d'un microbe qui peuvent exercer une influence prédisposante à l'affection qu'il engendre; on peut obtenir les mêmes résultats et parfois même des effets plus remarquables encore par l'introduction dans la circulation générale des produits sécrétés par une autre bactérie.

Par exemple, M. Roger, en injectant à des lapins des cultures de *bacillus prodigiosus* triomphe de l'immunité de cet animal pour le microbe du charbon symptomatique; des résultats analogues ont été obtenus avec les produits du même bacille par M. Vaillard pour l'infection tétanique et MM. Massart et Bordet pour la maladie pyocyanique.

A l'aide des substances solubles sécrétées par le *proteus vulgaris*, M. Roger avait également pu favoriser l'infection des microbes pyogènes, et M. Monti rendre

mortelle l'inoculation de streptocoqucs, staphylocoques et pneumocoques atténués.

Dans de nombreuses expériences, nous avons pu établir que les agents anaérobies de la putréfaction, de même qu'un bacille spécial isolé d'un cas de rhumatisme cérébral, produisaient des substances très actives qui, introduites dans la circulation d'un animal, modifiaient immédiatement sa réceptivité. Inoculant par exemple à l'oreille d'un lapin un streptocoque peu virulent, produisant un abcès, nous avons pu transformer sur place par les injections des cultures susdites la lésion légère en un érysipèle pouvant, sous l'action continue de ces substances, aboutir à une septicémie mortelle. Le microbe retrouvé dans le sang de l'animal après sa mort, a acquis par ce passage une virulence très exaltée et est susceptible de provoquer chez un autre lapin un érysipèle rapidement mortel.

Ces expériences qui prouvent la grande influence que peut exercer sur la marche de certaines affections la résorption de produits putrides, ont été reproduites par M. Vincent, qui a obtenu des résultats analogues en se servant des produits de culture du bacille typhique et du *bacterium coli commune*.

On peut du reste rapprocher ces résultats du fait clinique signalé par M. Bouchard. Pour cet observateur en effet la furonculose serait souvent due à la résorption des substances sécrétées par les microbes du tube digestif, et l'antisepsie de ce canal arrêterait la maladie.

De cette action des produits solubles, on peut rapprocher l'introduction de bactéries dans la circulation sanguine. Dans ces cas-là on peut encore mieux saisir le mécanisme de la prédisposition à l'infection par un autre micro-organisme.

En dehors en effet des cas, sur lesquels nous revien-

drons tout à l'heure, où les deux microbes agissent l'un sur l'autre en exaltant leur virulence, on peut comprendre que quelque inoffensive que se montre la première bactérie introduite, elle nécessite pour lui résister, l'immobilisation d'une partie des forces défensives de l'organisme, qui se trouve de cette manière en état d'infériorité pour lutter contre le second microbe.

Cette interprétation est si vraie qu'il suffit dans certains cas de l'injection de poudres inertes pour faire disparaître une immunité assez marquée, comme celle du chien pour le charbon. M. Bardach a rapporté des observations établissant ce dernier fait.

Ce mode d'action des microbes et des corps étrangers forme une transition naturelle avec le deuxième ordre de causes dont nous avons à parler ici, et qui exercent une influence nuisible à l'organisme dans la lutte que celui-ci engage avec le microbe au niveau du point par lequel pénètre ce dernier.

Au premier rang des notions nouvelles, exerçant une action décisive sur l'issue du combat, on doit placer le nombre des agents infectieux que les premiers travaux sur les micro-organismes avaient laissés un peu trop au second plan.

Depuis les recherches de M. Chauveau sur le rôle de la quantité des germes sur la production du charbon expérimental, de nombreux faits ont mis hors de doute cette notion capitale : tel organisme qui se montre réfractaire à un petit nombre de microbes, peut, si l'on force la dose, contracter une affection mortelle. Ainsi que nous l'avons vu à propos des vaccinations par le microbe doué de toute sa virulence, on peut conférer l'immunité contre le charbon symptomatique, le virus rabique, par l'inoculation de petites quantités, alors que les doses moyennes produisent des effets mortels.

On doit à M. Watson Cheyne des numérations très intéressantes qui donnent une idée plus concrète de cette influence considérable du nombre de germes inoculés. Cet auteur a établi qu'il suffit d'un seul microbe pour donner une maladie à des animaux très réceptifs comme le cobaye vis-à-vis du charbon, la souris vis-à-vis de la septicémie décrite par Koch; le plus souvent au contraire, le chiffre nécessaire pour la production de l'infection est assez considérable. Par exemple le cobaye, complètement réfractaire à une inoculation de moins de 10 000 bacilles du choléra des poules, présente un petit abcès pour un nombre supérieur, et succombe à l'introduction massive de plus de 300 000 germes.

D'autres auteurs se sont livrés à des recherches analogues et sont arrivés à des conclusions intéressantes. Gebhardt, par exemple, dans des recherches sur le lait tuberculeux a vu qu'il était nécessaire d'un nombre de bacilles de Koch supérieur à 800 ou 900 pour tuberculiser un cobaye, une moins grande quantité restant sans effets. M. Rodet, introduisant dans les veines d'un lapin une culture très virulente de staphylocoque doré, a constaté que l'inoculation d'une ou deux gouttes amenait la production d'ostéites plus ou moins lentes ayant parfois des tendances à se réparer; un quart de centimètre cube engendrait des lésions aiguës aboutissant à la mort en quelques jours; cette dernière survenait en quelques heures par l'injection d'un demi-centimètre cube.

On doit à M. Herman des observations très consciencieuses sur cette influence des doses microbiennes. Des expériences ont été faites avec le staphylococcus pyogenes albus. Les cultures dont il se servait contenaient 520 millions de microbes par centimètre cube. Il a constaté que pour le lapin il était nécessaire d'inoculer ce nombre énorme de bactéries pour amener la formation d'un

abcès. Chez le chien, dont le tissu cellulaire suppure plus facilement, il suffisait d'un dixième de centimètre cube, c'est-à-dire environ 52 millions. Au-dessous de ces doses les injections restaient sans effet.

Ces quelques exemples montrent de quelles précautions on doit s'entourer, lorsque l'on opère sur des animaux placés à la limite de la réceptivité et combien le facteur quantité doit être soigneusement déterminé pour obtenir des résultats comparables.

Nous ne nous appesantirons pas ici sur l'importance de l'évaluation exacte de la virulence du microbe employé; ainsi que nous l'avons vu, les microbes peuvent acquérir ou dépouiller leur pouvoir pathogène dans des conditions connues dont un grand nombre peuvent se produire spontanément. Il est donc bien naturel qu'un animal présentant une immunité moyenne pour un micro-organisme pourra néanmoins être infecté par lui dans les cas où ce dernier possède une virulence exceptionnelle.

Prenons par exemple le cobaye, complètement réfractaire le plus souvent aux inoculations du streptocoque, et qui succombe néanmoins en quelques heures à l'inoculation de ce microbe très virulent. Le passage sur les animaux de même espèce rend presque toujours les bactéries plus aptes à triompher de l'immunité naturelle de cette espèce en exaltant sa virulence, par suite d'une sorte d'adaptation au milieu, ainsi que nous l'avons vu plus haut. Il est probable que ce mécanisme joue un très grand rôle dans la genèse des épidémies.

De même que le choix d'une porte d'entrée peut, dans certains cas, faciliter la résistance à l'invasion microbienne, au point de pouvoir, comme nous l'avons vu, servir de méthode de vaccination, inversement on peut dans certains cas triompher de l'immunité d'un animal

en introduisant le virus par une porte d'entrée lui permettant un accès plus facile.

Ce choix doit être variable suivant les diverses espèces microbiennes ; tel organe ou tel tissu se montrant très résistant contre telle bactérie et complètement désarmé contre une autre.

Nous pouvons par exemple opposer le bacille pyocyanique et l'agent microbien du charbon symptomatique. Le premier relativement inoffensif, lorsqu'on l'introduit dans le tissu cellulaire sous-cutané du lapin, engendre une maladie mortelle lorsqu'il est injecté à même dose dans les veines. Le second, au contraire, donnant lieu à une affection des plus graves lorsqu'il est inoculé dans le tissu cellulaire et ne produit, par son introduction dans le sang, que quelques phénomènes morbides peu graves, aboutissant à la genèse d'un état réfractaire.

Des déterminations très exactes ont été faites par Herman sur le pouvoir pathogène du staphylocoque blanc introduit comparativement par divers points de l'organisme. Cet auteur, d'accord avec Grawitz et Steinhaus, a constaté que le péritoine est fort peu sensible à des quantités même considérables de ce microbe, les doses qui produisaient la suppuration dans le tissu cellulaire restant sans effet sur cette séreuse. La plèvre et l'arachnoïde s'enflamment au contraire beaucoup plus facilement et présentent des suppurations mortelles. Introduit sous les veines en quantité trente fois moins grande, le même microbe donne lieu à des lésions rénales aboutissant à une terminaison fatale. Enfin, c'est surtout par l'introduction dans la chambre antérieure de l'œil que le micro-organisme rencontre le moins de résistance de la part de l'organisme. Il suffit, en effet, pour arriver à produire une suppuration oculaire, d'une dose 8 600 fois inférieure

à celle qui est nécessaire à la production d'un abcès du tissu cellulaire sous-cutané.

Cette prédisposition remarquable qui résulte de l'introduction du micro-organisme par la chambre antérieure de l'œil, a été notée pour d'autres micro-organismes. M. Roger l'a signalée comme un moyen de faire contracter au lapin le charbon symptomatique. M. Metschnikoff a employé la même méthode pour rendre les pigeons sensibles au charbon bactéridien; nous l'avons également montrée capable de produire les derniers accidents pathogènes, produits par les streptocoques situés au plus bas de l'échelle de virulence. Il semble donc que pour la plupart des microbes, la chambre antérieure est le point faible par lequel les microbes peuvent le plus facilement envahir l'organisme, et de fait ainsi que nous l'avons vu plus haut, c'est là qu'ils se conservent le plus longtemps, alors même que l'organisme se montre complètement réfractaire.

On a diversement interprété ce phènomène, bien que tous les auteurs soient d'accord à en attribuer l'origine à la persistance et au développement du microbe, résultant de l'absence de cellules à ce niveau. Nous verrons plus loin le parti qu'ont tiré de ce fait les partisans de la théorie de la phagocytose. Mais pour ce qui est de la prédisposition générale créée par l'introduction du microbe par l'œil, certains auteurs, MM. Massart et Bordet par exemple, attribuent cette influence favorisante à une intoxication par les produits bactériens sécrétés à ce niveau par le microbe, rapprochant ainsi cette condition de l'action prédisposante des injections de produits microbiens, que nous avons signalée plus haut. Il y a peut-être une part de vérité dans cette opinion, mais nous croyons que l'on peut invoquer également ici l'adaptation au milieu, du micro-organisme, qui, pouvant subvenir

facilement à ses frais de premier établissement, suivant l'expression de M. Duclaux, peut ensuite se montrer plus virulent vis-à-vis de l'organisme qui le porte, comme il se montrerait plus exalté, si on l'inoculait à un autre animal.

On peut de même favoriser l'infection générale de l'organisme en plaçant ce dernier en état d'infériorité, non pas par une influence s'exerçant sur l'économie tout entière, mais en rendant plus vulnérable le point d'introduction du micro-organisme.

C'est de cette manière que s'explique l'action du traumatisme sur l'éclosion des maladies infectieuses. La clinique avait depuis longtemps observé ce rapport étiologique ; nous n'en citerons qu'un exemple classique : la tuberculose pulmonaire des bateliers du Rhône, qui se servent d'un instrument prenant son point d'appui sur le sommet de la poitrine.

L'expérimentation a également établi la vérité du fait. MM. Nocard et Roux ont vu qu'en contondant les muscles de la cuisse d'un cobaye, et en injectant dans la masse musculaire meurtrie du virus charbonneux atténué qui resterait inoffensif s'il était introduit dans la cuisse saine, l'animal succombe au charbon symptomatique.

Expérimentant sur le pneumocoque, M. Platania a démontré que l'on produisait une infection pulmonaire très intense chez le cobaye en provoquant au préalable une lésion aseptique de la plèvre ou du poumon.

Plus frappants encore sont les exemples que l'on peut tirer des travaux de M. Vaillard sur l'étiologie du tétanos. Des spores privées de toxine, qui resteraient sans effet si elles étaient introduites dans un tissu sain, germent au contraire et donnent naissance au tétanos, si on les injecte dans du tissu musculaire légèrement meurtri. C'est de cette manière que l'on peut expliquer certains

faits de tétanos spontané, consécutifs à un traumatisme sans plaie extérieure. Les spores qui, comme nous l'avons vu, se conservent longtemps dans les organes, la moelle osseuse en particulier, peuvent se développer si un traumatisme, une fracture par exemple, vient leur créer un milieu d'évolution convenable.

Les mêmes effets sont obtenus lorsque au traumatisme physique, on substitue une altération chimique des tissus. C'est ainsi que s'explique la prétendue exaltation du bacillus Chauvei, sous l'action de l'acide lactique, exaltation signalée par MM. Arloing, Cornevin et Thomas; MM. Nocard et Roux ont démontré que l'action de cet agent était toute locale et agissait en diminuant la résistance des tissus. Ils ont montré que l'acide acétique, le lactate de potassium, l'alcool étendu, etc., produisaient des effets analogues. M. Roger a obtenu les mêmes résultats avec la triméthylamine. L'emploi de l'acide lactique a été préconisé également par MM. Vaillard et Vincent, comme favorisant l'action du bacille tétanique.

Il est intéressant de rapprocher les propriétés prédisposantes de ces corps et spécialement de l'acide lactique, de leur influence chimiotactique dont nous avons parlé plus haut. Nous avons insisté à dessein sur la chimiotaxie négative de cette substance : on comprend donc que son introduction en un point de l'organisme aura pour effet de repousser les leucocytes et de neutraliser ainsi l'attraction exercée sur eux par le corps même de la bactérie. La résultante de ces deux actions opposées sera une diminution dans la diapédèse, c'est-à-dire une défense locale moindre qui, dans les cas précités, peut devenir insuffisante et permettre aux bactéries de se répandre dans l'organisme.

A ces substances purement chimiques, nous devons joindre les produits microbiens qui, unis aux micro-orga-

nismes au point d'inoculation, exercent une influence plus favorable encore que lorsque l'on produit une intoxication générale. Cet effet, constaté pour le staphylocoque pyogène par M. Christmas-Dirckinck-Holmfeld et par M. Herman, s'exerce surtout avec une grande évidence dans la pathogénie de l'infection tétanique.

MM. Vaillard et Vincent, par des expériences réitérées, ont en effet établi que la toxine tétanique jouait un rôle des plus importants dans le résultat des inoculations; car les spores débarrassées de la toxine par lavages ne germaient point lorsqu'elles étaient introduites seules dans l'organisme et qu'alors elles devenaient la proie des leucocytes, qui s'en emparaient et s'opposaient à leur developpement.

Les expériences de MM. Vaillard et Vincent montrent bien que le rôle de la toxine tétanique consiste à éloigner les leucocytes et à les empêcher d'ingérer les bacilles et les spores. Ce poison en effet semble agir de la même manière que l'acide lactique, grâce à ses propriétés chimiotactiques négatives. Il résulte en effet des observations de ces auteurs, que si l'on place sous la peau de l'oreille du lapin des tubes capillaires contenant une culture chauffée à 65°, c'est-à-dire à une température où la toxine est détruite, on voit que, très rapidement, leur extrémité ouverte est encombrée de leucocytes. Si, au contraire, chez le même animal, on expérimente avec un tube contenant un bouillon de culture non chauffé, il ne se produit aucune attraction leucocytaire et le liquide reste limpide. Cette grande différence de résultats peut à bon droit être attribuée à l'action de la toxine, active dans le second cas, tuée dans le premier.

Du reste, on peut indirectement démontrer que l'action prédisposante de la toxine qui imbibe les spores tétaniques, est liée à la répulsion qu'elle exerce sur les leuco-

cytes, répulsion qui protège les germes et leur permet de se développer. Tel est le but de l'expérience suivante due à MM. Vaillard et Rouget, expérience qui consiste à protéger momentanément contre les leucocytes les spores dépouillées de toxine, jusqu'au moment où elles aient eu le temps de se développer et de sécréter de nouveau poison. Les spores lavées sont mêlées à du sable bien sec stérilisé, et incluses dans de petits étuis de papier Berzélius également stérile. Ces petits appareils sont introduits aseptiquement dans le péritoine d'un cobaye, alors que l'on inocule un animal témoin avec une égale quantité des mêmes spores libres. Ce dernier ne présente aucun phénomène morbide, alors que l'animal inoculé avec l'étui de papier contenant les spores meurt du tétanos plus ou moins rapidement.

« L'interprétation de cette expérience est simple. L'étui, en raison de son épaisseur, retarde la migration des leucocytes et leur arrivée au centre de la masse. Grâce à ce répit, les spores peuvent végéter et les bacilles issus de ces germes élaborer la toxine. Lorsque les cellules migratrices parviennent enfin au contact du sable, le temps de la lutte efficace est passé. »

L'effet de ces toxines ou des produits microbiens d'une autre espèce bactérienne, est donc d'éloigner les leucocytes du champ de bataille.

Si au lieu de produits solubles, on inocule en même temps que le microbe pathogène un autre agent, parfois inoffensif à lui tout seul, ce dernier lui prête également un renfort des plus efficaces contre la résistance de l'organisme, ce qui fait qu'à eux deux, ils arrivent à triompher d'un état réfractaire que l'un ou l'autre aurait été impuissant à surmonter. L'importance de ces associations microbiennes donne la clef de bien des phénomènes pathologiques

C'est par cette notion que nous avons pu donner une explication satisfaisante des cas d'érysipèle et d'infection puerpérale, en apparence spontanés. C'st par elle que MM. Vaillard et Vincent ont pu expliquer l'étiologie habituelle du tétanos. Ils ont montré, en effet, que la présence de certains autres micro-organismes comme le micro-bacillus prodigiosus, certains bacilles et coques qu'ils ont isolés dans différents cas cliniques, est la cause prédisposante nécessaire au développement des spores tétaniques telles qu'on les trouve dans la nature, c'est-à-dire ordinairement dépouillées de toxine. D'après ces auteurs l'action adjuvante du microbe surajouté consiste à absorber pour lui seul l'activité des leucocytes, permettant aux spores tétaniques de germer et de sécréter la toxine mortelle.

Néanmoins dans certains cas l'efficacité de cette association semble tenir à une influence plus directe encore d'un micro-organisme sur l'autre. Par exemple, MM. Roux et Yersin ont démontré que l'on pouvait engendrer des accidents mortels sur les animaux en se servant d'un mélange de streptocoque moyennement virulent et de bacille diphtéritique assez affaibli pour ne donner lieu qu'à des symptômes morbides peu accentués. De cette association, les deux microbes sortent plus virulents l'un et l'autre lorsque ensuite on les inocule seuls. Cette particularité expérimentale explique ainsi certaines formes cliniques, actes de symbiose se produisant assez souvent spontanément ainsi qu'il résulte des recherches de MM. Maurel, Martin, Barbier, etc.

Le streptocoque offre du reste de nombreux exemples de ces associations dans lesquelles il acquiert une plus grande puissance pathogène tout en exaltant la virulence du microbe auquel il est adjoint. Nous en avons rapporté plusieurs exemples dans notre travail sur l'érysipèle, et

M. Vincent a attiré l'attention récemment sur la symbiose du microbe en chaînettes et du bacille typhique, donnant lieu à des accidents très graves qu'il désigne sous le nom d'infection streptotyphique.

Il est donc probable que, en dehors de la diversion opérée par le microbe adjuvant, absorbant une partie de l'activité leucocytaire, il faut voir dans le triomphe facile des associations microbiennes sur des animaux relativement réfractaires, une action vitale exercée par un des microbes sur l'autre. Nous avons réussi, en nous servant du microbe du muguet, à obtenir *in vitro* des résultats encore inédits, qui démontrent la vérité de cette proposition.

Nous avons vu plus haut, à propos des moyens de défense de l'organisme, le rôle important que jouait le système nerveux dans la coordination de cette défense.

On comprendra donc que l'état de l'innervation de la partie du corps où se livre la bataille contre le parasite envahissant n'est pas indifférente à la manière dont elle se terminera. MM. Charrin et Ruffer ont démontré que la section du sciatique chez le cobaye favorisait le développement du bacille pyocyanique. Dans les expériences de M. Roger, nous avons vu que, si la section du grand sympathique rendait plus rapide la guérison d'un érysipèle expérimental, la section des nerfs sensitifs diminuait au contraire la réaction organique et rendait plus grave l'infection streptococcique.

M. Herman a varié ses expériences de la manière suivante : il résèque le sciatique d'un lapin et lui injecte des cultures de staphylocoque blanc dans la circulation générale. Les microbes se localisent presque exclusivement dans le membre soustrait à l'action nerveuse et y engendre des ostéoarthrites et des abcès.

Ces différentes expériences semblent bien démontrer que les lésions du système nerveux prédisposent à l'in-

fection des parties atteintes; néanmoins cette influence est encore sujette à des contestations.

MM. Dache et Malvoz ont en effet noté, au contraire, que la section du sciatique augmentait la réaction de la partie énervée et permettait à l'organisme de supporter par cette voie des doses et des races de microbes qui, introduits par une autre porte d'entrée, suffiraient à produire des accidents mortels. Cette apparente contradiction provient probablement de la complexité de la question lorsqu'on s'adresse à un nerf mixte, comme le sciatique, contenant des fibres sensitives, motrices et sympathiques.

Les effets de la section des nerfs sensitifs étant absolument contraires à ceux qu'on obtient par la suppression des fonctions vasomotrices, on comprend que la prédominance de telle ou telle action puisse, suivant les animaux, donner lieu à des résultats contradictoires.

La clinique, plus habile que la vivisection dans les dissociations de sensibilité, semble donner raison à ceux qui prétendent que la section des nerfs sensitifs prédispose à l'infection. Les suppurations oculaires par la compression du trijumeau, les infections pulmonaires par lésions du pneumogastrique sont en faveur de cette thèse.

M. Féré a également observé que chez les hémiplégiques les inoculations vaccinales donnaient souvent lieu à des boutons de fausse vaccine du côté paralysé. Mais de toutes les affections connues en clinique, celle qui réalise le mieux les conditions que nous recherchons, est certainement la maladie de Morvan ou panari analgésique, dans laquelle des suppurations microbiennes se produisent sans cause extérieure apparente sur des membres anesthésiés.

CHAPITRE IX

THÉORIES GÉNÉRALES DE L'IMMUNITÉ THÉORIES D'APRÈS LESQUELLES L'ORGANISME JOUE UN ROLE PUREMENT PASSIF

Théorie de l'épuisement. — Expérience fondamentale de Pasteur. — Insuffisante pour l'explication de l'immunité acquise. — Expériences contradictoires avec le sang ou les tissus d'animaux réfractaires. — Rôle de l'absence des matériaux nécessaires à l'alimentation du microbe, dans l'immunité naturelle. — Alimentation gazeuse. — Aérobies et anaérobies. — Matières nutritives hydrocarbonées et azotées. — Rôle des toxines.

Théorie de la substance ajoutée. — Expérience fondamentale de M. Chauveau. — Rôle des produits solubles dans l'immunisation. — Vaccination des milieux de culture. — Objections : nature de la vaccination des milieux artificiels ; non permanence des substances vaccinantes dans l'organisme; établissement tardif de l'immunité par injection de produits solubles ; possibilité de la culture du microbe dans les humeurs d'un animal vacciné.

Nous avons passé en revue les principaux moyens d'attaque des microbes, ainsi que les procédés de défense de l'organisme; cette étude, suivie de l'étiologie générale et de quelques caractères importants de l'immunité, nous a fait connaître un assez grand nombre de faits, acquis par l'observation ou l'expérimentation, pour que nous puissions discuter ici les diverses théories qu'on a données du mécanisme de l'immunité. Rappelons néanmoins, en commençant la liste déjà longue, que l'état

réfractaire n'est pas une propriété absolue de l'organisme, qu'elle est toujours relative, n'existant pas comme une fonction physiologique propre, mais comme la résultante des différentes forces employées par l'économie pour résister à l'envahissement des parasites.

Certes, plus le moyen est efficace dans sa force protectrice, plus la part d'immunité qui en relèvera sera grande; plus il sera répandu, plus la notion de son rôle dans la genèse de l'état réfractaire sera généralisable; mais il faut nous souvenir que l'intransigeance absolue de tel ou tel système, qu'on rencontre du reste plus marquée dans les ouvrages de seconde main que dans les travaux de leurs auteurs eux-mêmes, méconnaît la nature complexe de l'immunité, et doit faire place à un éclectisme basé sur l'interprétation de l'ensemble des faits.

Nous chercherons donc à démêler dans chaque théorie la très inégale part de vérité qu'elle contient, ou les progrès dus aux observations sur lesquelles on a cherché à l'étayer; car rien n'est inutile en science, même les erreurs.

Si l'on remonte aux premières interprétations données de l'immunité, on voit que les esprits étaient complètement absorbés par les recherches alors toutes nouvelles sur la possibilité de cultiver hors de l'organisme les micro-organismes pathogènes, et que la détermination exacte de leurs conditions d'existence faisait un peu rejeter au deuxième plan le rôle de l'organisme envahi, comparé un peu trop complaisamment à un bouillon de culture.

Aussi chercha-t-on à expliquer en dehors de lui les différences qui existent dans la réceptivité des divers animaux, en les attribuant à des variations dans les conditions de nutrition des bactéries.

Chez des esprits ainsi préparés, les fondamentales expériences de Raulin sur l'alimentation de l'*aspergillus niger* devaient trouver facilement un écho et l'impossibilité reconnue de la végétation d'un microbe sur un milieu vivant fut attribuée soit à l'absence de substances nécessaires à son développement, soit à la présence d'une substance nuisible.

De ces deux notions prirent naissance deux théories, qui furent principalement appliquées à l'explication de l'immunité acquise ou provoquée, sous le nom de théorie de l'épuisement et théorie de la substance ajoutée :

1° *Théorie de l'épuisement*.— L'expérience fondamentale sur laquelle repose la première de ces deux théories, est celle de M. Pasteur sur le microbe du choléra des poules. Le bacille qui cause cette affection est ensemencé sur du bouillon et placé à l'étuve. Au bout de quatre jours son développement, actif jusque-là, s'arrête. Si l'on filtre alors le milieu de culture et qu'on l'ensemence à nouveau, aucune végétation ne se produit. Pour démontrer que cette stérilité est due à la disparition des substances pouvant servir à l'alimentation du micro-organisme, M. Pasteur évapore ce liquide dans le vide et le ramène ensuite à son volume primitif par l'adjonction de bouillon frais. Le milieu devient alors de nouveau apte au développement du bacille, ce qui ne se serait pas produit s'il avait contenu une substance nuisible.

Cette expérience a voulu être appliquée à l'interprétation des phénomènes pathologiques.

Au développement des microbes sur un organisme, serait liée la consommation des matériaux pouvant servir à son alimentation, ce qui expliquerait comment le même microbe inoculé une seconde fois au même animal ne pourrait y végéter, par manque de substances nutritives.

Cette hypothèse, séduisante par sa simplicité même,

est aujourd'hui universellement abandonnée, car elle ne peut s'accorder avec un grand nombre de faits actuellement bien acquis.

Quelques-uns ne sont que des arguments indirects, par exemple, l'impossibilité d'expliquer de cette manière l'importance de la notion de la quantité des germes sur laquelle nous avons insisté plus haut. Comment admettre en effet qu'un état réfractaire, dû à l'absence de matériaux nutritifs et ne permettant même pas la possibilité du développement de quelques microbes, puisse être forcé par un plus grand nombre qui trouvent alors dans les tissus un milieu de culture favorable?

Il serait également bien difficile d'admettre, en présence de la rénovation incessante des parties constituantes de l'organisme, que ces substances nécessaires au développement microbien ne se reproduisent pas après leur destruction, et, si elles se reproduisent, comment expliquer la durée de l'immunité qui se chiffre par mois et même par années?

Mais l'objection la plus topique est certainement due à la découverte ultérieure des procédés de vaccination par les produits solubles, qui réduit à néant l'hypothèse de l'épuisement par le développement microbien.

Du reste, des expériences directes ont démontré que cet épuisement n'avait nullement lieu en fait. Bitter, Grawitz ont démontré que les bouillons préparés avec les tissus d'un animal vacciné pouvaient parfaitement servir de milieu de culture pour le microbe pathogène.

Griffini, Metschnikoff ont vu que le bacillus anthracis cultivait dans le sang des animaux immunisés contre le charbon. Ce dernier auteur a même observé le développement de ce microbe dans la chambre antérieure d'animaux vaccinés.

Du reste, la possibilité d'obtenir des cultures positives

d'une bactérie dans le sang d'un animal mort d'une affection produite par ce microbe, avait été déjà démontrée par Delafonds, et il est difficile d'admettre qu'une infection atténuée puisse amener un épuisement alors qu'elle est impuissante à produire un développement assez abondant pour amener la mort.

Si donc la théorie de l'épuisement ne peut expliquer l'immunité acquise, faut-il rejeter complètement du mécanisme général de l'immunité, et spécialement de l'im munité naturelle, la notion de l'absence de produits nécessaires à l'alimentation microbienne?

Si nous prenons comme exemple la substance la plus nécessaire à la vie de tous les êtres organisés, l'oxygène, qui n'est assimilable pour les uns qu'à l'état libre, pour les autres qu'à l'état de combinaison, ne serons-nous pas amenés à penser que l'immunité contre certains microbes peut tenir à l'impossibilité dans laquelle ils sont d'utiliser cet élément sous la forme où on le rencontre dans l'organisme ?

En analysant bien les propriétés des microbes pathogènes, on voit en effet que les plus répandus ne sont pas en général très difficiles au point de vue de leur alimentation gazeuse. On ne rencontre en général les aérobies vrais que comme parasites de surface, et l'on comprend facilement qu'ils ne puissent végéter dans la profondeur des tissus où l'oxygène ne se rencontre qu'à l'état de combinaison, combinaison instable certainement, mais qui, pour l'alimentation de certains, ne peut remplacer l'oxygène libre.

Quant aux anaérobies, il est curieux de voir qu'ils se montrent en général d'autant plus facilement pathogènes qu'ils sont mieux protégés contre l'action oxydante du sang, soit que la teneur de celui-ci en oxygène soit diminuée comme à la suite d'asphyxie, surmenage, saignée,

soit qu'ils lui échappent grâce au choix de leur porte d'entrée : nous pourrions rappeler ici l'exemple du bacille du charbon symptomatique, peu pathogène lorsqu'il est introduit dans le sang, mortel s'il est inoculé dans le tissu cellulaire.

Cet exemple, tiré de l'alimentation gazeuse des microbes, prouve bien qu'on a peut-être un peu trop méconnu le rôle de l'absence des substances nécessaires aux microbes.

Il se peut que des recherches portant sur les autres matériaux nutritifs aboutiraient à des résultats analogues. On sait en effet que les êtres vivants ne peuvent en général utiliser les corps alimentaires que sous une forme spéciale. Par exemple, les cellules des mammifères consomment principalement les corps hydrocarbonés sous forme de glycose, et les diverses diastases de l'organisme ont pour effet de convertir en cette substance les aliments ternaires tels que le saccharose, l'amidon, etc. De même pour les substances azotées, qui doivent être préalablement transformées en peptone.

Par analogie, on peut admettre que les diastases sécrétées par les bactéries ont également pour but de faire subir aux substances certaines modifications propres à les rendre assimilables. Le fait est évident pour les micro-organismes supérieurs comme l'aspergillus et la levure.

Il est probable que les toxines diastasiques de certains microbes n'ont pas d'autre but, elles aussi, que d'assurer leur alimentation.

Les faits rapportés par M. Vaillard et qui établissent que, malgré le pouvoir antitoxique, les spores tétaniques peuvent germer dans le serum *in vitro* ou même dans le corps même de l'animal, à condition de les protéger contre les leucocytes, ne peuvent imposer ces conclu-

sions, car elles n'ont trait qu'à des animaux immunisés et non à ceux qui sont naturellement réfractaires.

Or, dans le cas où la fermentation toxique est possible, l'organisme est protégé par la destruction de la toxine qui diffuse hors du corps microbien ; mais il se peut que dans l'intérieur de la cellule même il se passe des phénomènes aboutissant à la production des substances nécessaires à son alimentation, ainsi qu'on peut le constater chez certaines levures qui ne laissent diffuser que point ou peu de sucrase.

Les recherches de MM. Christmas-Dircking-Holmfeld ont d'autre part établi que les substances albuminoïdes purifiées ne peuvent servir d'aliment aux bactéries. Si donc elles ne trouvent pas d'aliment tout prêt et que d'un autre côté leurs enzymes se trouvent impuissants à leur en préparer, il est certain que leur développement sera impossible.

Pour des microbes, comme le bacille diphtéritique ou le bacille tétanique dont la vitalité locale est si précaire dans l'organisme, il est peu probable que les substances, nécessaires à leur nutrition existent en grande abondance dans l'organisme vivant : car lorsqu'il s'agit de constitution moléculaire d'une substance albuminoïde, il est difficile de conclure de ce qui se passe sur le sérum retiré de l'organisme et coagulé, à ce que l'on peut observer sur les humeurs vivantes.

On peut donc prévoir, si notre raisonnement est vrai, que lorsque leur ferment soluble se montrera impuissant, le microbe n'aura aucune prise sur l'animal inoculé.

Or, il semble en être ainsi chez les espèces réfractaires à ces deux affections. Chez le rat, en effet, la toxine diphtéritique ne produit aucun effet morbide; chez la poule, le poison tétanique se montre également impuis-

sant. N'y aurait-il pas un rapport entre ces deux faits et ne pourrait-on supposer que l'animal reste sain parce que ses tissus vivants ne se prêtent point à cette fermentation dont les produits ont pour effet la vie du microbe et la mort de l'organisme?

Et à défaut de cette action diastasique propre ne peut-on supposer que les associations microbiennes qui sont si utiles à ces deux micro-organismes, n'ont pas quelquefois comme résultat la préparation d'un peu de cette substance alimentaire qui puisse leur servir de premier établissement?

Quoi qu'il en soit de cette hypothèse, que nous ne donnons que comme telle, elle a du moins le mérite de mieux faire ressortir le dédain un peu trop grand peut être, qu'on affecte actuellement pour les conditions nutritives des micro-organismes chez l'animal vivant. Il y a loin en effet à ce point de vue du bouillon ou du sérum extrait de l'organisme aux humeurs circulantes.

Puisque dans certains cas le développement d'un microbe peut se faire plus facilement dans l'organisme qu'*in vitro* (ex. le bacille tuberculeux), le fait inverse n'offre rien d'impossible *a priori;* et du reste on ne peut nullement généraliser de ce qu'on observe pour des microbes qui envahissent en masse un corps vivant à ce qui peut se passer lorsqu'il s'agit de micro-organismes présentant dans l'organisme un développement aussi précaire et aussi limité que celui des bacilles diphtéritique et tétanique.

Si donc la théorie de l'épuisement ne peut expliquer le mécanisme de l'immunité provoquée, son principe, c'est-à-dire l'absence dans l'organisme réfractaire des conditions nutritives nécessaires au développement microbien, semble rendre compte de certains phénomènes de l'immunité naturelle.

2° *Théorie de la substance ajoutée.* — Se basant sur ce fait de biologie générale qu'un être quelconque rejette comme résidu de sa nutrition des matières plus ou moins toxiques pour lui-même, M. Chauveau fit remarquer que l'organisme vacciné se comporte en présence d'une seconde attaque d'un agent virulent comme si celui-ci avait, lors de son premier passage, non point enlevé quelque chose qui lui fût utile, mais laissé une substance qui puisse lui être nuisible.

Pour la démonstration de ce fait, M. Chauveau établit, comme dans le cas précédent, une comparaison entre l'organisme et les milieux artificiels de culture.

« Un microbe infectieux, dit-il, s'étant une première fois multiplié dans son milieu naturel de culture et l'ayant ainsi rendu rebelle à une culture ultérieure, exerce cette action, non pas en épuisant le terrain, en le privant de toutes les substances nécessaires au développement du microbe, mais en y laissant des substances nuisibles qui imprègnent ce milieu de culture et lui font subir certaines modifications inconnues, d'où résulte sa stérilisation plus ou moins complète ». Voilà nettement formulée la théorie de la substance nuisible, opposée à celle de l'épuisement, seule émise jusque-là.

Les principaux arguments sur lesquels s'appuie cette hypothèse sont les résultats des cultures *in vitro*, et la vaccination intra-utérine sans le passage des micro-organismes. L'immunisation par les produits solubles est également un des meilleurs appuis de cette théorie, qui a eu le grand mérite de la prévoir et peut-être de guider les esprits vers la découverte de cette importante méthode.

Ainsi que nous l'avons vu plus haut, un microbe ne se cultive pas bien dans un milieu ayant déjà servi au développement de bactéries de même espèce.

L'expérience de Pasteur, que nous avons rapportée plus haut, semble prouver que, pour le choléra des poules, il n'y a pas de sécrétions de substances nuisibles; mais le fait n'a pas une portée générale et pour certains microbes, par exemple le *Bacillus pyocyaneus* et le *Bacillus phosphorescens*, on peut constater que l'extrait d'une première culture suffit pour rendre un bouillon neuf, improductif.

Dans ces cas-là, il y a donc probablement présence d'une substance nuisible; mais pour que cette théorie puisse être mise d'accord avec les faits, il faudrait que cette dernière n'exerçât son action nocive que sur le microbe qui lui a donné naissance.

Or il résulte, des expériences de Garré et surtout du travail très détaillé de Freudenreich que les bouillons de culture sur lesquels s'est développé un microbe se montrent un mauvais milieu non seulement pour ce microbe, mais encore pour la plupart des autres bactéries.

Pour nous servir des deux exemples cités plus haut, presque aucune espèce microbienne n'a réussi à se développer sur les bouillons dans lesquels avaient pullulé le bacille phosphorescent et le pyocyanique. Théoriquement donc ces deux microbes auraient dû se montrer des vaccins puissants contre nombre de maladies, ce qu'on sait être en désaccord formel avec les résultats de l'observation et de l'expérimentation.

Du reste, si nous voulons aller plus loin et si nous nous demandons à quoi est dû ce phénomène qu'on a appelé improprement la vaccination des milieux de culture, nous voyons que ces expériences *in vitro* ne sont nullement applicables à ce qui doit se passer dans l'organisme.

Il résulte en effet, des recherches de Sirotinin, que cette stérilité des milieux de culture ayant déjà servi était

due moins à la présence de substances réellement toxiques qu'à un changement dans la réaction du liquide. On sait combien les bactéries se montrent sensibles au degré plus ou moins grand d'acidité ou d'alcalinité du milieu, et l'on comprend que des modifications de ce genre doivent jouer un grand rôle dans la production du phénomène que nous étudions. La recherche directe a du reste démontré qu'on pouvait rendre au bouillon une partie de sa valeur nutritive en le ramenant à sa réaction première.

Peut-il en être ainsi dans l'organisme? Évidemment non, puisque le microbe s'y trouve dans un milieu alcalin constamment renouvelé, et qu'il faudrait la production d'une quantité énorme de la substance sécrétée par le microbe pour y amener le moindre changement de réaction, changement du reste éminemment passager et qui ne pourrait expliquer en aucune manière la permanence de l'immunité.

C'est du reste ce dernier argument qui met en pleine lumière l'insuffisance de cette théorie de la substance ajoutée, laquelle du reste ne pourrait prétendre à expliquer complètement l'état réfractaire, puisqu'elle laisse complètement en dehors l'immunité naturelle.

Ce que nous savons en effet de la rapidité de l'élimination des substances solubles introduites dans l'organisme ne nous permet pas de supposer que l'immunité conférée par le passage à niveau du placenta, ou par l'injection des produits microbiens, est due réellement à la permanence de ces derniers. Le fait est trop évident pour que nous y insistions, et du reste l'expérience directe faite par M. Bouchard et par MM. Charrin et Ruffer sur les substances vaccinantes du bacille pyocyanique démontrent que celles-ci s'éliminent rapidement par les urines. La vaccination par les produits solubles n'agit

donc pas par leur rétention dans l'organisme et ne peut donc servir d'appui à la théorie de la substance ajoutée.

Ce que nous avons dit du reste de la lenteur avec laquelle s'établit l'état réfractaire est en contradiction complète avec cette interprétation. Si l'immunité était due à la présence des produits bactériens (et qu'on juge de la quantité qui serait alors nécessaire), le maximum de l'état réfractaire devrait être immédiatement consécutif à leur injection, puisque leur quantité diminue presque aussitôt sous l'influence de l'élimination. Or il n'en est rien, puisque l'immunité n'apparaît qu'au bout de plusieurs jours et atteint son maximum à un moment où l'on peut regarder comme complètement éliminées les substances solubles introduites par l'inoculation.

Au reste, mieux que tous les raisonnements, l'expérience directe démontre le mal-fondé de ces théories qui regardent l'organisme de l'animal réfractaire comme un mauvais milieu de culture.

Prenons comme exemple le lapin vacciné contre le charbon. La bactéridie se cultive très bien dans son sang, et même si l'on veut objecter la différence qui existe entre le sang retiré de l'organisme et le sang circulant (objection qui du reste n'a pas grande portée en l'espèce puisque les produits ajoutés existeraient en même quantité dans les deux), le même microbe introduit dans la chambre antérieure de l'œil, ou même sous la peau de l'oreille, pullule pendant les premières heures au point d'inoculation, ce qui prouve que les sérosités de l'animal ne sont pas un milieu impropre au développement du virus.

Malgré la part de vérité que nous avons reconnue à la première de ces deux théories, malgré le service qu'a rendu la seconde en mettant sur la voie de la découverte de la vaccination par les substances solubles, ni l'une ni

l'autre ne peut expliquer d'une manière assez satisfaisante le mécanisme de l'immunité. Expression de l'état des esprits aux premiers jours de la bactériologie, elles négligeaient en effet d'une manière trop complète un facteur dont on ne saurait méconnaître l'importance capitale dans la donnée du problème, c'est-à-dire l'organisme et ses moyens de défense.

CHAPITRE X

THÉORIES GÉNÉRALES DE L'IMMUNITÉ (*Suite*)
THÉORIE DE L'ACCOUTUMANCE

Analogie avec la tolérance progressive pour les autres poisons. — Rapport naturel entre la réceptivité d'une espèce animale et sa susceptibilité pour les toxines. — Faits nombreux contraires à la théorie de l'accoutumance. — M. Gamaleia et la résistance aux toxines. — Poisons naturels et poisons modifiés. — Non production des toxines dans les tissus de l'animal réfractaire. — Insuffisance de cette théorie pour expliquer la mort du microbe. — Assuétude probable des leucocytes.

Au premier rang des théories de l'immunité qui mettent en cause les propriétés physiologiques de l'organisme, il faut placer celle qui, comparant l'infection à une intoxication par un poison quelconque, attribue l'état réfractaire à une indifférence innée pour les toxines microbiennes en ce qui concerne l'immunité naturelle, et à une sorte d'accoutumance, de mithridatisation, pour ce qui est de l'immunité acquise.

Cette hypothèse a pour elle le rôle capital joué par les poisons microbiens dans la pathogénie des maladies infectieuses, quelques expériences directes prouvant la possibilité de cette accoutumance, et surtout, à notre avis, l'indifférence de certaines espèces réfractaires pour l'inoculation des toxines bactériennes. Elle a été soutenue

par MM. Gamaleia, Beumer et principalement M. Arloing, qui en a beaucoup généralisé la portée.

Nous avons vu, à propos des moyens d'attaque des microbes, l'importance considérable de leur action toxique sur l'organisme, soit qu'on considère les produits sécrétés par eux, soit qu'on veuille analyser le rôle de leur substance cellulaire elle-même.

Il n'y avait donc aucune répugnance à admettre que l'organisme puisse se montrer indifférent à certains poisons bactériens, comme la chèvre, par exemple, est insensible à la morphine, ou qu'il puisse, par suite d'une tolérance graduelle, supporter sans inconvénients des doses considérables de substance toxique, comme cela s'observe couramment pour certains médicaments, l'opium par exemple.

Ainsi que nous l'avons vu, pour certaines affections très toxiques, le tétanos et la diphtérie, certaines espèces réfractaires, la poule pour la première, le rat pour la seconde, peuvent supporter des doses de toxines énormes sans en paraître incommodés, et il s'agit là d'une véritable tolérance, puisqu'on peut pendant assez longtemps retrouver le poison dans le sang. De même on peut constater que certaines espèces très réceptives à l'égard d'un micro-organisme, par exemple le cobaye pour le *vibrio Metschnikovii* se montrent également très sensibles à l'action toxique de ses produits.

Il semble donc bien y avoir un rapport entre la susceptibilité naturelle vis-à-vis d'un microbe et la tolérance pour ses toxines.

Quant à l'accoutumance graduelle, Beumer l'a obtenue expérimentalement sur les souris en leur injectant des doses progressives de toxine typhique. Des faits positifs d'accoutumance ont été obtenus également par MM. Metschnikoff et Roudenko. Il résulte néanmoins, des recher-

chez de ces derniers auteurs, que ce phénomène est très inconstant et nécessite, pour être obtenu, une technique beaucoup plus longue et compliquée que pour l'immunisation pure et simple. Les faits contraires à cette théorie de l'accoutumance pour expliquer l'immunité acquise sont au contraire fort nombreux.

M. Chauveau avait démontré, dès 1879, que les moutons, devenus ultra-réfractaires par des vaccinations répétées, éprouvent un malaise très grave quoique très fugitif, à la suite de l'injection de 1 centimètre cube de sang charbonneux. Dans son mémoire sur la vaccination chimique contre le vibrion avicide, M. Gamaleia a montré que les cobayes vaccinés se montrent au moins aussi sensibles que les neufs pour les toxines sécrétées par ce microbe. Ainsi que nous l'avons vu, M. Charrin fit la même remarque en se servant du bacille pyocyanique et M. Selander en opérant sur le microbe du choléra hog arriva au même résultat; l'ensemble de la théorie fut donc formellement condamné par M. Bouchard au Congrès de Berlin.

Dans un ouvrage relativement récent, M. Gamaleia a cherché à régénérer la théorie de l'accoutumance en cherchant à expliquer les faits contradictoires que nous venons de rapporter plus haut. Partisan, dans son mémoire sur la *Vaccination charbonneuse*, de l'assuétude des cellules de l'organisme au poison bactérien avec lequel elles avaient été déjà une fois en contact, M. Gamaléia abandonne cette idée d'accoutumance, et se retranche derrière le terme plus vague de résistance aux toxines.

Voici en effet la théorie générale qu'il émet : L'immunité est due à la résistance de l'organisme aux poisons naturels sécrétés par les microbes; mais rien ne s'oppose à ce que les animaux réfractaires à un microbe

se montrent très sensibles à l'action toxique des vaccins chimiques; car les poisons contenus dans ces derniers ne sont que des produits artificiels, n'ayant rien à voir avec l'infection et les poisons naturels des bactéries.

Cette dernière proposition, que l'auteur étaye sur ses recherches personnelles ayant trait à la vaccination cholérique, nous semblerait avoir besoin d'une plus longue démonstration pour pouvoir être généralisée. Il serait en effet nécessaire de prouver que dans tous les cas les poisons naturels, c'est-à-dire, pensons-nous, ceux qui sont directement sécrétés par les bactéries et ne peuvent résulter de manipulations nécessaires pour la préparation des vaccins chimiques, que ces poisons, disons-nous, sont dépourvus de tout pouvoir toxique pour les animaux réfractaires; et en second lieu que les véritables substances toxiques contenues dans les vaccins dérivent bien toujours d'une modification chimique des toxines naturelles.

Pour cela il faudrait que dans les affections, comme le charbon, la maladie pyocyanique, le choléra hog, la septicémie pneumococcique, etc., les animaux qui succombent facilement à l'injection de quelques centimètres cubes de la culture stérilisée à 100 degrés, se montrent insensibles à l'action toxique de cette même culture filtrée sur porcelaine, ce qui ne pourrait pas probablement bien profondément modifier les poisons naturels. Or de pareils résultats si simples à obtenir, si l'hypothèse de M. Gamaléia est juste, n'ont pas été apportés à notre connaissance.

Au contraire on trouve dans le travail de M. Issaeff sur la vaccination que des résultats absolument semblables ont été obtenus sur les lapins vaccinés à l'aide des cultures stérilisées par la chaleur ou celles débarrassées des micro-organismes par le filtre Chamberland. M. Met-

schnikoff est arrivé à des résultats analogues en se servant des produits de culture du microbe du choléra hog, chauffés seulement à 58 degrés. Du reste nous avons déjà parlé plus haut de cette distinction de M. Gamaleia en poisons naturels et poisons artificiels et lui avons objecté des exemples tirés de ses expériences mêmes sur le bacille tuberculeux.

Ce que nous avons dit des diastases microbiennes et de leur neutralisation par les antitoxines expliquent bien mieux les faits que cette hypothèse.

On peut en effet comprendre l'inactivité de ces agents non toxiques par eux-mêmes, mais seulement par les produits de la fermentation qu'ils provoquent, si, comme dans l'immunité naturelle, cette fermentation n'a pas lieu, ou si, comme dans l'immunité acquise, leur action est neutralisée par la présence d'une substance antitoxique.

La théorie de l'accoutumance aux poisons ou même de leur tolérance par l'organisme est donc insuffisante a expliquer les phénomènes complexes de l'immunité, si on la prend au pied même de la lettre.

On doit néanmoins l'analyser en détail et la comparer à ce qui se passe dans l'organisme vivant, pour voir si elle ne contient pas l'explication de quelques-unes de ces propriétés physiologiques dont l'ensemble constitue l'état réfractaire. L'accoutumance ou la tolérance d'un animal pour un poison n'est pas un phénomène simple, mais la résultante de la manière dont se comporte chacune de ses cellules vis-à-vis de cet agent toxique.

Pour M. Gamaleia il s'agit là d'une accoutumance de l'organisme vacciné portant sur toutes les cellules nerveuses, endothéliales ou leucocytaires. Nous venons de voir qu'ainsi comprise l'hypothèse se trouvait en contradiction avec les faits.

Ces mêmes expériences et spécialement celles de M. Charrin montrent également qu'il n'y a aucune accoutumance des cellules nerveuses des centres vaso-moteurs aux produits qui les influencent, comme l'anectasine du bacille pyocyanique; aussi M. Bouchard et ses élèves invoquent-ils, pour expliquer la production du réflexe dans l'état réfractaire, non pas l'accoutumance des cellules au poison, mais sa non-formation dans l'organisme vacciné.

Au reste, si l'on considère comment les choses se passent chez l'animal immun, on voit que la végétation du microbe, bien que plus marquée au point d'inoculation qu'on ne l'avait d'abord pensé, est pourtant habituellement assez restreinte pour qu'on ne puisse pas supposer que la quantité de toxine soit très considérable et d'autre part on ne comprendrait pas comment l'indifférence générale de l'organisme pour la substance produite amènerait la mort de l'être produisant. Ce mécanisme expliquerait tout au plus la tolérance microbienne que nous avons dès le but distinguée de l'immunité.

C'est donc surtout sur l'action du poison au point même de la pénétration du microbe que l'attention doit se porter. Or l'on sait que la plupart des toxines microbiennes ont pour résultat d'exercer sur les leucocytes des animaux sensibles une action chimiotactique répulsive; ainsi que nous l'avons vu, les recherches de Metschnikoff, Massart et Bordet, etc., semblent démontrer que les mêmes substances attirent au contraire les globules blancs de animaux réfractaires.

On peut donc supposer et du reste nous reviendrons plus loin sur ce fait que cette transformation dans la manière d'être des leucocytes est due à une accoutumance des leucocytes aux toxines, accoutumance ana-

logue à celle que de Bary et Stahl ont signalée chez les plasmodes des myxomycètes. Dans ces cas-là l'assuétude serait tout simplement limitée aux phagocytes qui auraient été seuls en rapport avec l'agent toxique, ce qui expliquerait la sensibilité des autres cellules animales vis-à-vis des doses un peu considérables de poisons bactériens.

CHAPITRE XI

THÉORIES GÉNÉRALES DE L'IMMUNITÉ (*Suite*)
THÉORIES HUMORALES

1° *Théorie de la propriété bactéricide.* — Expériences fondamentales de Nuttal, Büchner, Behring et Nissen. — Non-concordance entre la propriété bactéricide d'un sang et l'immunité de l'animal qui le fournit. — Disparition du rôle de la quantité de microbes introduits. — Expériences contradictoires de Metschnikoff et Sanarelli. — Rôle de l'osmose dans la production de l'état bactéricide. — Critiques de Metschnikoff contre la possibilité de l'existence d'une matière antiseptique dans le sang. — Rôle de l'oxygène et de l'acide carbonique. — Non-concordance des phénomènes bactéricides observés *in vitro* avec les observations sur l'animal vivant.

2° *Théorie de la propriété atténuante.* — Expériences de Roger et Charrin. — Non-transmissibilité de l'atténuation aux cultures secondaires. — Influence de la propriété préventive du sérum. — Critiques des expériences faites sur l'animal vivant. — Exaltation de la virulence des microbes dans les organismes réfractaires. — Théorie de la non-sécrétion des toxines; expériences contradictoires.

3° *Théorie de la propriété antitoxique.* — Application seulement à quelques maladies. — Non-explication de l'immunité naturelle.

4° *Théorie de la propriété préventive.* — Non-concordance entre son existence et l'immunité. — Son apparition tardive après le triomphe de l'organisme.

Du moment qu'il est prouvé que, dans le plus grand nombre des cas, le micro-organisme pathogène inoculé et livré à lui-même pourrait se développer facilement

sur le milieu organique et l'intoxiquer de ses produits, on a été amené naturellement à invoquer comme causes de l'immunité les différents moyens de défense que nous avons développés plus haut.

Aussi, les théories précédentes ayant été presque unanimement rejetées en bloc, les observateurs se sont divisés en deux camps bien nettement tranchés : ceux qui attribuent aux humeurs le rôle capital, et ceux qui voient dans l'action phagocytaire l'unique agent dont l'action aboutisse à la production de l'état réfractaire.

C'est en vain qu'on a voulu faire disparaître cette dissidence en arguant de l'origine cellulaire des propriétés des humeurs. La question se pose d'une manière plus précise : Comment l'agent infectieux est-il arrêté dans son développement et disparaît-il de l'organisme? Est-ce par l'action des humeurs, quelle que soit leur origine, ou sous l'influence directe des cellules vivantes?

Nous examinerons d'abord les arguments et les faits apportés à l'appui de leur opinion, par les auteurs qui se sont ralliés à la première explication, qui néanmoins peut être comprise de différentes manières.

Nous avons vu plus haut qu'on avait attribué aux humeurs de l'organisme différentes propriétés pouvant servir à sa défense : entre autres celle de tuer directement les microbes, celle de les atténuer et enfin celle de détruire les poisons sécrétés par eux dans l'économie.

Chacune de ces propriétés a été le point de départ d'une théorie de l'immunité qu'ont ensuite cherché à généraliser ceux qui s'en étaient faits les promoteurs.

Les partisans de la théorie bactéricide des humeurs, qui considèrent la mort et la disparition des bactéries comme le résultat de l'action des sérosités organiques en dehors de toute intervention cellulaire, ont un peu abandonné maintenant leur intransigeance des premiers

jours. Ils sont néanmoins nombreux en Allemagne, où l'on compte parmi eux des noms comme ceux de Flügge, Koch, Büchner, et de leurs élèves. Néanmoins il s'est produit dans leurs rangs quelques défections comme celle de M. Behring, un des initiateurs les plus illustres de cette théorie, qui l'a abandonnée par la suite pour la théorie antitoxique.

En Angleterre, la théorie bactéricide a été également soutenue par nombre d'observateurs, parmi lesquels il faut citer au premier rang M. Hankin.

En France, elle a reçu surtout un accueil bienveillant de la part de l'école de M. Bouchard, qui ne l'a du reste adoptée qu'avec de nombreux tempéraments.

Nous nous sommes étendus plus haut sur les faits qui lui servent de base et que nous rappellerons brièvement ici. Vaguement entrevue par Christmas, qui avait vu la destruction de certains micro-organismes en dehors des cellules, la propriéte bactéricide des humeurs a été formulée par Fodor, qui ne la faisait intervenir que dans certaines conditions d'alcalinité. Ce furent les expériences de Nuttal, Büchner, Behring, Nissen, qui mirent hors de doute le fait fondamental de la mort des micro-organismes ensemencés sur du sang récemment extrait de l'organisme.

Les principaux exemples qui ont été fournis de cette action destructive sont les suivants : le sang du lapin et et du rat ensemencé avec la bactéridie charbonneuse, non seulement ne peut lui servir de milieu de culture, mais encore amène la mort de la semence, qui devient incadable de se développer dans un nouveau milieu. Le rôle de l'immunité apparaît encore mieux dans le fait intéressant rapporté par Behring et Nissen et qui a trait à l'action du sérum de cobaye vacciné contre le vibrion avicide. Alors que le sérum du cobaye sain permet le

développement abondant de cette bactérie, celui de l'animal réfractaire exerce une influence microbicide assez marquée pour que des cultures sur plaques donnent des résultats complètement négatifs au bout de vingt heures de contact entre la bactérie et le sérum.

Quant à la détermination de l'agent exerçant cette propriété destructive, Behring l'attribue chez le rat à une base organique; M. Büchner, à ces matières albuminoïdes spéciales nommées alexines, protéines de défense, et dont la formation serait due, d'après M. Hankin, aux cellules de la rate ou aux leucocytes éosinophiles. Nous ne citons ici que pour mémoire les diastases de MM. Ogata et Josuhara.

Tels sont les faits dont nous venons discuter ici la valeur pour rechercher s'ils peuvent suffire à l'édification d'une théorie générale de l'immunité.

Et d'abord pour peuvoir établir un rapport de cause à effet entre l'état bactéricide des humeurs et l'état réfractaire de l'organisme, il faudrait qu'il y eût dans l'existence de ces deux propriétés de l'organisme une concordance parfaite. Or, prenons les exemples classiques.

D'abord en ce qui concerne l'immunité naturelle, la seule espèce chez laquelle on ait signalé la coexistence de la propriété microbicide du sérum pour une espèce microbiennne et l'immunité contre cette bactérie est le rat vis-à-vis de la bactéridie charbonneuse. Il est hors de doute que le sérum de cet animal peut détruire *in vitro* une quantité considérable de bacilles charbonneux, et néanmoins il est moins réfractaire à cette affection que l'intensité de eette action pourrait le faire supposer *a priori*. MM. Lœffler, Straus, Lubarsch, Metschnikoff et bien d'autres expérimentateurs ont fait périr des rats du charbon, et du reste, eette immunité ne semble pas appartenir aux animaux jeunes, dont le sang se montre pour-

tant très bactéricide et qui contractent néanmoins la maladie très facilement.

Mais, en face de cette coïncidence, combien de contradictions! En ce qui concerne le *bacillus anthracis* qui a été le plus fréquemment employé dans ces expériences, nous voyons les humeurs du chien se montrer inefficaces et se prêter au développement facile de la bactéridie, alors que le sérum du lapin détruit de grandes quantités de cellules microbiennes. Or, l'on sait avec quelle facilité relative ce dernier animal succombe au charbon, tandis que l'espèce canine se montre le plus souvent réfractaire.

MM. Behring et Nissen, expérimentant sur des espèces animales réfractaires au peumocoque, n'ont constaté dans aucun cas la présence d'un sérum microbicide. On peut donc dire avec M. Metschnikoff : « Ce n'est seulement que dans des cas exceptionnels que la propriété bactéricide des humeurs est en corrélation avec l'immunité. »

On ne peut non plus faire jouer un rôle quelconque à la quantité de microbes introduits, notion si importante, ainsi que nous l'avons vu plus haut. Car, ainsi que l'a établi M. Lubarsch, quelques gouttes de sang de lapin extraites de l'organisme, sont capables de détruire une quantité beaucoup plus grande de bacilles charbonneux que celle qui est nécessaire pour donner la maladie mortelle au lapin même qui a fourni le sang bactéricide.

Les mêmes contradictions existent lorsqu'on expérimente sur des animaux immunisés. Au fait positif signalé plus haut et ayant trait aux cobayes vaccinés contre le vibrion avicide, on peut opposer l'absence absolue de propriétés bactéricides aussi bien dans le sérum des moutons vaccinés contre le charbon que dans ceux des moutons neufs.

De même M. Metschnikoff a obtenu des cultures aussi et même plus belles du *coccobacillus suinum* sur le sérum de lapins vaccinés contre le choléra hog en preprenant comme point de comparaison des cultures développées sur le sérum de lapins neufs. Bien plus, M. Stern a démontré que le sang humain, en général très bactéricide pour le bacille typhique, ne montre au contraire aucune trace de ce pouvoir chez les individus convalescents de la fièvre typhoïde et venant par cela même d'acquérir l'immunité contre cette affection.

Du reste, le fait lui-même rapporté par MM. Behring et Nissen semble moins absolu qu'on n'aurait pu le croire tout d'abord. En inoculant un cobaye vacciné dans la chambre intérieure de l'œil, non seulement, comme nous y reviendrons plus loin, le vibrion introduit n'y est pas détruit; mais par une sorte d'adaptation, il peut ensuite se développer abondamment *in vitro* sur ce sérum, qui exerçait auparavant sur lui une action destructive si violente. On voit donc bien combien l'action de ce pouvoir est limitée, puisqu'il disparaît si facilement.

Les contre-expériences de M. Sanarelli ne sont pas moins concluantes. Cet auteur en effet reprend le dispositif expérimental des auteurs précités, mais, à leur encontre, il prolonge l'observation au delà de la vingtième heure, c'est-à-dire du moment où les cultures sur plaques deviennent négatives.

Or, il constate que le sérum prétendu bactéricide offre à partir de cet instant un commencement de développement du microbe, et qu'au bout de trois jours à peine la culture sur le sérum des animaux vaccinés est aussi abondante que celles qui ont été obtenues sur les humeurs des cobayes neufs. Ce résultat des observations de M. Sanarelli corrobore donc le fait rapporté par

M. Metschnikoff et démontre la fragilité du pouvoir bactéricide des humeurs.

Ainsi ramenées à leur véritable dimension, les expériences de Nuttal, Büchner, Behring, etc., n'ont donc établi que l'existence d'un phénomène inconstant et passager : la destruction de certains microbes sous l'action du sérum de quelques espèces animales. Quelle doit être la véritable signification de ce fait et son importance dans la production de l'immunité dans les cas où il a été observé? Voilà ce que nous devons nous demander, maintenant que nous avons établi que la théorie bactéricide des humeurs ne pouvait s'appliquer à la généralité des faits.

M. Metschnikoff, voyant à juste titre dans la propriété bactéricide des humeurs un argument contre la théorie de la phagocytose, qu'il peut réclamer comme son œuvre, a cherché à en restreindre le plus possible la portée en ne voulant voir là que le résultat d'un changement de milieu, de phénomènes plasmolytiques analogues à ceux étudiés par les botanistes.

Cette opinion, que nous avons seulement signalée plus haut, repose sur des analogies de grande valeur, qui ont été habilement groupées par M. Metschnikoff de manière à former un faisceau très solide. Les effets nuisibles du transport des bactéries d'un milieu sur un autre doué de propriétés osmotiques différentes, ont été établis par nombre d'auteurs.

M. Haffkine a démontré que, de même que pour tuer des infusoires, il suffisait d'un changement très faible dans la composition de l'eau dans laquelle ils se développent, le transport sur le meilleur bouillon de culture d'un bacille typhique adapté au développement dans l'humeur aqueuse des lapins, amenait la mort d'un grand nombre d'individus bactériens.

M. Freudenreich, en repiquant des microbes variés sur le bouillon de chou, milieu très favorable à leur culture, est arrivé aux mêmes résultats, et M. Christmas a également observé la mort d'un grand nombre de bacilles charbonneux après le transport brusque d'une culture sur sérum dans un bouillon nutritif de qualité excellente.

Nous pouvons comparer ces résultats expérimentaux avec ceux obtenus par Wurtz à l'aide de l'albumine de l'œuf, ensemencée avec des cultures charbonneuse et dans laquelle on ne put retrouver un seul microbe vivant au bout de quelques minutes; par Curt Braen qui a signale la mort de nombreuses bactéries transportées sur l'eau distillée.

Mais M. Metschnikoff va plus loin encore en prétendant que même dans certains cas, la qualité du milieu nutritif lui-même est négligeable et que les conditions différentes. dans lesquelles se trouvent les microbes suffisent à en amener la mort. « Il m'est arrivé maintes fois, dit cet auteur, de retirer l'exsudat charbonneux du corps des cobayes et, après l'avoir transporté en gouttes suspendues dans une étuve, de constater la mort de toutes ou de la plus grande quantité des bactéries contenues dans cette humeur. « Cet exsudat manifestait donc une propriété bactéricide des plus actives, ce qui n'empêchait nullement le cobaye, fournisseur du liquide, de succomber au charbon le plus régulier. »

Enfin l'argumentation de M. Metschnikoff est surtout convaincante, lorsqu'il critique l'existence d'une substance agissant à la manière d'un antiseptique, dans les humeurs des animaux réfractaires. Cette assertion est en effet en contradiction flagrante avec la possibilité, reconnue par M. Büchner, du développement des spores dans le sérum dont l'action suffit à détruire les bacilles développés sur un autre milieu.

On sait en effet, depuis les recherches de M. de Langelsheim, qu'il faut, pour tuer les microbes d'une culture, introduire une quantité d'antiseptique double de celle qui est nécessaire pour s'opposer au développement de leurs germes. De pareils résultats résultent des études de MM. Roux et Chamberland sur l'action antiseptique des essences. Les humeurs ne se comportent donc pas vis-à-vis des microbes de la même manière que les autres antiseptiques, ce qui autorise à supposer qu'il faut chercher le mécanisme de leur action ailleurs que dans la présence d'une substance particulière, douée de propriétés bactéricides.

Si du reste les humeurs ne se montrent point bactéricides pour les bactéries ayant pris naissance dans leur intérieur, cela restreint singulièrement la portée du phénomène, et est bien d'accord avec l'adaptation facile des microbes à ce milieu, fait qui résulte, comme nous venons de le voir, des expériences de Metschnikoff et de Sanarelli.

En outre, l'application de ces faits de laboratoire à l'étude de l'état réfractaire de l'animal vivant aurait pour résultat inattendu de distinguer au point de vue de l'infection, entre les résultats de l'inoculation des spores, et de celle de la bactérie adulte, distinction en contradiction avec les faits d'observation.

Néanmoins, si les arguments de M. Metschnikoff nous amènent à repousser la conception de l'action bactéricide des humeurs telle que l'émettent les partisans de cette théorie de l'immunité, nous pensons néanmoins que ces changements de milieu ne peuvent donner du phénomène décrit plus haut, une explication complètement satisfaisante. On peut se demander si, au point de vue osmotique, il existe une différence suffisante entre le sang de chien et le sang de lapin, pour expliquer leur différence d'ac-

tion sur la bactéridie charbonneuse. Bien plus, comment admettre que, si facilement surmontable qu'elle soit, la propriété bactéricide du sang des cobayes vaccinés est due à une puissance plasmolytique très sensiblement dissemblable de celle du même animal non immunisé? Il est difficile de concevoir cette influence de la vaccination portant uniquement sur les propriétés osmotiques du sérum sanguin.

Du reste, les expériences mêmes de M. Metschnikoff et spécialement l'observation que nous avons rapportée plus haut, et ayant trait à la sérosité charbonneuse extraite de l'organisme du cobaye, semblent faire également très large la part des influences extérieures en dehors de la composition même du milieu.

Parmi ces dernières, il est probable qu'il ne faut pas négliger les variations dans la teneur du liquide en oxygène et en acide carbonique. M. Christmas a publié d'intéressantes observations sur ce sujet sans cependant vouloir faire jouer à cette composition gazeuse, un rôle général dans l'explication du phénomène de l'action bactéricide.

Quant à l'opinion de M. Emmerich qui attribue l'immunité non pas à une véritable action antiseptique, mais à une combinaison du corps même des bactéries avec certaines substances sécrétées par l'organisme réfractaire, et auxquelles il donne le nom d'immunotoxoprotéines, elle ne repose jusqu'ici sur aucune expérience précise et ne rend aucune explication satisfaisante des faits.

La question est donc complexe, et il est difficile de déterminer au juste, comme le reconnaît M. Metschnikoff, à quel facteur on doit attribuer cette influence nocive exercée sur certaines bactéries par les humeurs de certains animaux; mais il faut retenir que, même *in vitro*, l'étude attentive des faits plaide contre l'existence dans

le sérum microbicide d'une substance spéciale douée d'une valeur antiseptique, d'action élective pour une espèce particulière de bactéries. Cette électivité elle-même est un bon argument à opposer aux partisans de l'existence d'une pareille substance dans le sang.

Mais si nous voulons transporter la question sur son véritable terrain, c'est-à-dire appliquer les données expérimentales à l'étude de l'immunité de l'animal vivant, on voit que les résultats sont en complet désaccord avec la théorie. D'abord, ainsi qu'il résulte des recherches de M. Metschnikoff, corroborées par celles de tous les auteurs qui ont voulu contrôler ses expériences, les microbes introduits dans l'organisme vacciné n'y meurent pas instantanément comme lorsqu'ils sont transportés dans le sang extrait des vaisseaux, mais au contraire présentent toujours un développement plus ou moins vite arrêté. Or, nous avons vu que les humeurs n'exerçaient *in vitro* aucune action sur les microbes développés dans leur intérieur; on ne peut donc pas attribuer à leur influence la mort ultérieure des bactéries infectantes.

La propriété bactéricide se manifeste surtout pendant les premières heures de contact entre les bactéries et les humeurs; au contraire dans l'organisme vivant, ces premières heures correspondent à un développement plus ou moins accentué des microbes, dont la destruction ne commence souvent qu'au bout d'une période correspondante à celle qui leur suffit pour triompher de l'influence humorale *in vitro*.

C'est en vain qu'on objectera que dans l'organisme vivant les microbes ne sont pas en rapport direct avec le sang bactéricide, lorsqu'on les introduit dans le tissu cellulaire sous-cutané, par exemple. D'abord la sérosité dans laquelle ce tissu est baigné serait amplement suffisante pour détruire les bactéries, si l'on songe à la petite

quantité d'humeur bactéricide nécessaire pour tuer *in vitro* un grand nombre de bactéries. Mais l'argument tombe de lui-même lorsque les faits montrent que l'introduction directe dans les milieux prétendus microbicides, n'exerce aucune influence dans les cas où la propriété des humeurs *in vitro* est le mieux établie.

Par exemple le lapin, dont le sérum peut détruire les bacilles du charbon et même leurs spores d'après M. Peckelharing[1], peut facilement être infecté par l'inoculation dans le système vasculaire sanguin. Bien plus. nous avons vu que la voie par laquelle les micro-organismes éprouvaient le minimum de résistance à leur développement était la chambre antérieure de l'œil, c'est-à-dire le milieu le plus strictement humoral de l'économie.

La théorie de l'action bactéricide des humeurs ne peut donc pas être adoptée comme théorie générale de l'immunité. Basée uniquement sur des expériences *in vitro*, expériences dont les conclusions peuvent être interprétées de diverses manières, elle ne peut nullement s'appliquer aux phénomènes qui se passent dans les organismes vivants et n'a d'autre intérêt pratique que d'avoir été le point de départ d'études plus fécondes sur le rôle des humeurs dans les maladies infectieuses.

Nous avons donné un certain nombre de détails sur les divers faits sur lesquels on a édifié une théorie très voisine de la précédente, celle de la propriété atténuante des humeurs. C'est principalement aux élèves de M. Bouchard que l'on doit les nombreuses expériences qui ont été apportées à l'appui de cette manière de voir et qui, par les interprétations diverses que l'on en a données, ont été

1. Les propriétés sporicides du sérum du lapin, admises par M. Peckelharing, ont été contestées d'une manière absolue dans un récent travail de M. Sanarelli (*Ann. de l'Inst. Pasteur*, décembre 1893).

le point de départ de découvertes du plus haut intérêt. Nous rappellerons ici en quelques mots la théorie elle-même et les arguments qui ont été fournis pour et contre elle.

L'action bactéricide des humeurs se trouvant souvent en défaut dans l'explication de l'état réfractaire, ces observateurs ont recherché si, au lieu de modifier les propriétés vitales du microbe, les sérosités de l'animal réfractaire n'étaient pas capables de le dépouiller, momentanément du moins, de sa propriété la plus intéressante au point de vue qui nous occupe, c'est-à-dire de sa virulence. Cette influence atténuatrice aurait pour résultat de mettre hors de défense les micro-organismes contre les agents protecteurs cellulaires, dont le rôle serait ainsi refoulé au second rang.

Les expériences sur lesquelles est basée cette théorie sont de deux ordres; les unes ont trait à l'action *in vitro* du sérum des animaux réfractaires sur la bactérie, les autres ont été faites sur l'animal vivant.

Parmi les faits résultant de la culture artificielle des microbes sur les humeurs des animaux réfractaires, il faut citer par ordre chronologique les observations déjà anciennes de M. Metschnikoff, qui, ensemençant du bacille charbonneux virulent sur le sang de moutons vaccinés, a reconnu que les cultures ainsi obtenues perdaient partiellement leur virulence et devenaient relativement inoffensives pour le lapin. Cette expérience est longtemps restée dans l'ombre et en a été surtout tirée par les résultats analogues obtenus par M. Roger, qui s'est fait un des plus zélés défenseurs de la théorie de la propriété atténuante des humeurs.

Les observations de cet auteur ont porté principalement sur le streptocoque, le pneumocoque et le bacille pyocyanique. Ensemençant ces micro-organismes sur du

sérum d'animaux vaccinés contre l'affection qu'ils provoquent, il a constaté que l'inoculation des cultures ainsi obtenues ne donnait lieu qu'à des accidents de peu d'importance, alors qu'ensemencés sur des humeurs provenant d'animaux neufs ils sont capables de produire par inoculation une maladie mortelle.

Néanmoins, du moins en ce qui concerne le pneumocoque et surtout le streptocoque, les cultures ne semblaient nullement influencées dans leurs propriétés végétatives et ne présentaient aucune forme involutive, pouvant faire supposer que la bactéridie ait souffert d'une manière quelconque dans son développement. L'action, en ce qui concerne principalement le streptocoque, aurait été purement atténuante et ne saurait être identifiée avec les résultats obtenus, par exemple, par MM. Gamaleia et Charrin avec le bacille charbonneux ensemencé sur le sérum d'animaux réfractaires, résultats qui doivent être plutôt rapprochés de l'action bactéricide des humeurs. Les cultures obtenues par ces derniers auteurs semblent, en effet, totalement dégénérées dans l'ensemble de leurs fonctions vitales et pathogènes.

Mais s'il s'agit d'une véritable atténuation, ne résultant pas d'un état morbide du micro-organisme et consistant dans l'absence de ses propriétés pathogènes seules, sa végétabilité étant respectée, comment peut-il se faire que cette atténuation ne se retrouve pas dans les cultures secondaires obtenues sur un milieu quelconque, en se servant comme semence des micro-organismes développés dans le sérum atténuant? Les conclusions de M. Roger ne peuvent guère sortir du dilemme suivant.

Ou bien il ne s'agit pas d'une atténuation véritable, et alors l'état maladif, l'affaiblissement du microbe se traduisent par une diminution de toutes ses propriétés et principalement de ses propriétés végétatives, c'est-à-dire

de l'abondance des chaînettes, de leur régularité, de leur longueur, diminution qui ne s'accorde pas avec les résultats de l'observation; ou bien il s'agit d'une atténuation véritable, et alors cette modification doit être héréditaire et se retrouver dans les cultures secondaires, les milieux artificiels ne possédant en aucun cas, à notre connaissance, la propriété de rendre sa virulence à un streptocoque l'ayant perdue. Il est donc nécessaire de rechercher si, dans les expériences de M. Roger, il n'a pu se glisser l'intervention d'un facteur pouvant amener une cause d'erreur.

Or, l'existence de ce facteur et sa nature sont bien mis en évidence par l'expérience suivante, qu'on doit à M. Metschnikoff : Si l'on prend une culture ainsi atténuée en apparence par l'action des humeurs d'un animal vacciné, et qu'on la soumette à la filtration sur une bougie de porcelaine, puis qu'on inocule comparativement la culture complète et les microbes seuls débarrassés du milieu dans lequel ils se sont développés, on constate que les résultats ne sont pas du tout identiques, et que les bactéries inoculées seules se montrent beaucoup plus virulentes que lorsqu'on injecte en même temps une quantité plus ou moins considérable du sérum atténuant. C'est donc à l'introduction dans l'organisme neuf des humeurs provenant d'un animal vacciné et non à l'action directe de ces dernières sur les bactéries, qu'il faut attribuer les effets atténués des cultures ainsi obtenues.

Les expériences de M. Metschnikoff ont porté sur le coccobacille du choléra hog, microbe plus maniable que le streptocoque, la fragilité de la virulence et même de la vitalité de ce dernier rendant bien difficile la répétition d'expériences comparables. Ces résultats ont été corroborés par les travaux de Mosny sur le pneumocoque, de Sanarelli sur le vibrion avicide, et n'ont été com-

battus que par l'opposition des conclusions auxquelles est arrivé Arkharoff dans une série d'expériences sur l'atténuation du pneumocoque dans les humeurs des lapins vaccinés. Mais M. Metschnikoff, sous les yeux duquel a été fait ce dernier travail, en critique non pas l'interprétation, mais la technique elle-même qui, d'après lui, enlève toute valeur aux résultats obtenus par cet auteur.

Donc, si les recherches faites *in vitro* sur cette influence atténuante des humeurs des animaux réfractaires ont eu pour résultat la découverte d'un fait des plus importants, entrevu déjà par M. Bouchard, c'est-à-dire l'action préventive de certaines sérosités, elles n'ont pu établir solidement la réalité de cette atténuation qui, de toutes manières, ne serait pas, comme nous l'avons vu plus haut, une atténuation véritable, ce terme devant être réservé aux diminutions de virulence durables et transmissibles.

A propos de l'action sur les bactéries de l'organisme réfractaire, nous avons déjà insisté sur les expériences ayant pour but de démontrer la diminution de virulence des microbes chez l'animal immun vivant. Nous rappellerons ici qu'elles sont passibles du même reproche que les précédentes, étant donnée l'introduction des humeurs elles-mêmes, élément étranger ayant son action propre; en plus, il est probable que si, comme dans les expériences de MM. Roger et Charrin, on injecte une quantité égale de sang de l'animal neuf et de l'animal réfractaire, on s'expose à faire intervenir le facteur quantité, la disparition des microbes du sang étant extrêmement rapide chez les animaux immuns, ainsi qu'il résulte des expériences de M. Werigo.

Or, cette notion est des plus importantes principalement lorsqu'on expérimente avec le bacille pyocyanique

comme l'ont fait les auteurs précités, étant donnée la grande quantité de culture nécessaire pour produire chez les animaux des accidents mortels. Aussi pour être certain que la teneur en microbes des deux sangs est la même, il aurait fallu des numérations sur plaques, qui ne figurent pas dans le protocole des expériences de ces auteurs. Nous ne voulons pas revenir plus longuement sur cette discussion, et renvoyons au chapitre qui en traite, pour l'appréciation des arguments en faveur de la réalité de l'exaltation et non de l'atténuation des microbes dans les organismes réfractaires.

Présentant d'une autre manière la même théorie, l'école de M. Bouchard a émis l'hypothèse que l'innocuité de l'inoculation d'un microbe pathogène à un organisme réfractaire était due à l'insuffisance des sécrétions microbiennes, lorsqu'il se cultive dans les humeurs de cet animal. Pour établir ce fait, M. Charrin se base sur ses expériences d'après lesquelles le bacille pyocyanique ayant séjourné pendant quarante minutes sous la peau de lapins vaccinés, est incapable de produire ensuite du pigment, lorsqu'on le repique sur gélose. M. Charrin pense qu'il en est ainsi des sécrétions toxiques, que pour le microbe en question, les poisons agissant sur les centres vaso-moteurs ne sont pas engendrés, et que, par cela même, leur absence permet une réaction vasculaire facile aboutissant à une diapédèse abondante.

Cette ingénieuse théorie est passible de bien des objections. D'abord l'expérience fondamentale est contestée par M. Metschnikoff qui, opérant dans des conditions sinon identiques, du moins fort analogues, a constaté que le bacille pyocyanique, même après avoir séjourné quarante-cinq à soixante heures dans l'organisme vacciné, est encore apte à donner des cultures abondantes et fortement colorées.

D'autre part, nous avons vu qu'on ne pouvait donner une portée générale au rôle attribué par MM. Charrin et Gley aux centres vaso-moteurs dans la genèse de la diapédèse.

Enfin, et surtout, des expériences directes ont démontré que les micro-organismes étaient parfaitement aptes à sécréter dans les humeurs des animaux immuns des toxines très puissantes en aussi grande quantité au moins que dans le sérum des animaux neufs. Des faits de ce genre, ayant trait au bacille tétanique et rapportés par M. Vaillard sont absolument concluants et ont été corroborés par des observations analogues de M. Sanarelli sur le vibrion avicide et de M. Issaeff sur le pneumocoque.

Le grand interêt de la théorie atténuante des humeurs des animaux réfractaires est donc d'avoir mis en relief ce fait important de l'action préventive puissante que peut exercer l'inoculation simultanée du sérum d'un animal vacciné; mais elle ne saurait prétendre, en présence de nombreux faits qui la contredisent formellement, à expliquer d'une manière générale les phénomènes de l'immunité.

Nous avons vu plus haut à propos des moyens de défense de l'organisme les curieux phénomènes observés par MM. Behring et Kitasato, et décrits par eux sous le nom de propriété antitoxique des humeurs.

Nous connaissons les faits : le sérum des animaux vaccinés contre le tétanos et la diphtérie a le pouvoir de détruire *in vitro* les toxines si puissantes sécrétées par ces microbes. De même chez l'animal vivant, l'injection du sérum antitoxique empêche l'éclosion des accidents produits par ces poisons, si elle est faite en même temps ou peu avant, ou même après l'inoculation de toxine.

Nous avons insisté sur l'analyse de ce phénomène et sur l'intérêt capital qui s'y attache; mais on a voulu

généraliser de ces affections nettement toxiques aux autres maladies infectieuses, où le rôle des produits microbiens est moins éclatant, et baser sur ces observations une théorie générale de l'immunité, qui serait due uniquement au pouvoir antitoxique des humeurs.

Pour cela on a invoqué les expériences d'Ehrlich sur la destruction dans l'organisme des poisons végétaux tels que l'abrine, la ricine, etc., expériences de la plus haute portée, mais qui n'apportent à la théorie qu'un appui bien indirect, des faits ayant rapport aux poisons microbiens autres que ceux de la diphtérie et du tétanos faisant encore défaut[1].

En effet, les observations de G. et F. Klemperer sur l'action antitoxique du sang des animaux vaccinés contre le pneumocoque, ont été nettement contredites par Issaeff, et les conclusions de Bitter ayant trait à la toxine typhique, ont été contestées par M. Stern et MM. Chantemesse et Widal.

Le premier reproche qu'on peut faire à cette théorie de l'immunité, c'est de n'expliquer même pour le tétanos et la diphtérie que l'immunité acquise et non l'état réfractaire naturel. M. Behring avait espéré rencontrer cette propriété antitoxique chez les animaux naturellement immuns comme les rats contre la diphtérie, les poules contre le tétanos; mais les faits sont venus donner un démenti formel à cet essai de généralisation hâtive. Le pouvoir antitoxique n'existe pas dans le sérum de ces animaux; mais, ainsi que l'ont établi les recherches de M. Vaillard, il peut y apparaître si l'on injecte des toxines, qui persistent quelque temps dans le sang sans

1. Même reproche peut être fait aux déductions que l'on pourrait tirer des recherches si intéressantes, de MM. Calmette, Phisalix et Bertrand, sur les propriétés antitoxiques du sang des animaux immunisés contre le venin des serpents.

y être détruites. Nous voyons donc dans ces cas la propriété antitoxique déchue du premier rôle qui lui était attribué et devenir un phénomène contingent, n'ayant rien à voir avec la cause intime de l'immunité naturelle de ces animaux.

De même pour l'immunité artificielle, la présence de l'antitoxine dans le sang ne semble pas être une condition *sine qua non* de l'acquisition de l'état réfractaire contre la diphtérie et le tétanos. Expérimentant sur le microbe qui engendre cette dernière affection, M. Vaillard a établi qu'en inoculant au lapin de petites quantités de bacille de Nicolaïer, uni à l'acide lactique, on peut arriver à le vacciner contre l'infection tétanique, sans que son sérum acquière pour cela des propriétés antitoxiques, qui apparaissent seulement à la suite des inoculations ultérieures de microbes ou de toxine.

Inversement, il ne semble pas qu'il y ait une corrélation absolue entre l'immunité et le pouvoir antitoxique du sang, ce dernier pouvant exister en dehors de l'état réfractaire. Par exemple, MM. Roux et Vaillard ont établi que l'homme et les animaux tétaniques, traités avec le sérum, possèdent un sang antitoxique, ce qui ne leur donne cependant aucune immunité : car ils meurent régulièrement d'un tétanos typique. Il est vrai que les recherches de MM. Courmont et Doyon enlèvent un peu de sa valeur à cette objection, le sang restant inactif contre le poison secondaire une fois formé sous l'action zymotique de la toxine primitive.

Nous avons du reste vu que les animaux vaccinés contre les maladies autres que le tétanos et la diphtérie se montraient d'une sensibilité plutôt exaltée vis-à-vis des poisons fabriqués par les microbes auxquels ils sont devenus réfractaires. Ce fait, avant la connaissance du pouvoir antitoxique, avait été établi par M. Gamaleia.

MM. Charrin et Gamaleia, Selander, etc., en ce qui concerne le vibrion avicide, le bacille pyocyanique, le microbe du hog choléra. Depuis la découverte de MM. Behring et Kitasato, leurs conclusions ont été confirmées par les recherches de MM. Metschnikoff, Sanarelli, etc. Ainsi que nous l'avons dit, M. Issaeff, contrairement à MM. Klemperer, a pu établir que les propriétés préventives du sérum des animaux vaccinés contre le pneumocoque n'étaient pas dues à une action antitoxique.

La théorie du pouvoir antitoxique des humeurs ne peut donc pas non plus prétendre à expliquer à elle seule les phénomènes de l'immunité. L'existence de cette propriété semble bien, dans certaines affections toxiques, être un appoint plus ou moins considérable dans la production de l'état réfractaire. Elle rend compte de certains faits, mais néglige par trop l'agent le plus souvent principal, c'est-à-dire le microbe lui-même, qu'on a souvent trop de tendance à perdre de vue, les phénomènes vitaux étant d'une essence moins facilement accessible que les actions chimiques. Aussi, sans dénier l'importance pratique de la découverte de MM. Behring et Kitasato, est-il convenable de la renfermer dans ses véritables limites et de n'en pas faire le facteur principal et unique de l'immunité.

Toutes ces différentes théories se résument donc définitivement en une seule conception : c'est aux humeurs de l'économie qu'on est redevable de l'état réfractaire. Aussi doit-on considérer comme un bon argument en faveur des théories humorales la propriété préventive que semble posséder dans bien des cas le sérum des animaux.

En expérimentant avec les humeurs d'animaux vaccinés, nombre d'auteurs ont pu constater que l'injection d'une faible quantité de sérum à un animal sensible, faite en même temps que l'inoculation microbienne, lui procurait

une immunité plus ou moins marquée, mais en général passagère.

De là à admettre que cette propriété préventive était chez l'animal porteur de ce sérum le facteur principal de l'immunité, et que, quelle que soit la manière dont elles agissent, c'était dans les humeurs qu'il faut rechercher le mécanisme de l'état réfractaire, il n'y avait qu'un pas assez facile à franchir. Aussi, entre autres savants, M. Klemperer n'hésite-t-il pas à voir entre cette propriété préventive et l'immunité un rapport constant, l'une étant toujours fonction de l'autre, ce qui semblerait établir jusqu'à un certain point l'importance capitale de ce facteur et donnerait raison aux partisans de la théorie humorale.

Mais là encore les faits viennent démentir de pareilles conclusions.

Dans certains cas en effet des organismes sensibles peuvent fournir un sérum préventif. Ce fait a d'abord été observé par MM. Metschnikoff en ce qui concerne le sang des rats par rapport à la bactéridie. De même pour le choléra hog, M. Metschnikoff a vu un lapin vacciné fournir un sérum préventif et pourtant succomber à l'inoculation du microbe. MM. Chantemesse et Widal ont vu agir d'une manière efficace le sérum d'individus n'ayant jamais eu la fièvre typhoïde.

Enfin dans la dernière épidémie cholérique, M. Metschnikoff, expérimentant sur un grand nombre de cas, a pu constater que bien des personnes atteintes du choléra et y ayant ultérieurement succombé, possédaient néanmoins un sérum préventif. Inversement, le même auteur a constaté que, chez les personnes guéries du choléra, si l'on en rencontre dont le sérum soit doué de propriétés préventives aussi accentuées que dans les cas de MM. Lazarus, Klemperer et Wassermann, on en trouve

d'autres dans la proportion de 42 pour 100 dont les humeurs restent inactives. De plus, ainsi qu'il résulte des recherches de M. Wassermann, la propriété préventive ne se montre dans le sang qu'après un certain temps écoulé depuis la guérison; il semble donc qu'elle ne soit pour rien dans le processus qui permet à l'organisme de triompher de la maladie.

Cette irrégularité enlève donc toute portée générale à la théorie qu'on pourrait baser sur le pouvoir préventif du sang. Il s'agit là d'un fait du plus haut intérêt, d'un facteur très actif probablement, mais qu'on ne peut considérer comme unique, ni même comme principal. Nous verrons plus loin comment les partisans de la théorie cellulaire de l'immunité interprètent ce phénomène, et montrent qu'il n'est nullement incompatible avec leurs conclusions.

Nous voyons donc qu'il y a beaucoup à prendre dans les différentes conceptions humorales de l'état réfractaire, mais qu'aucune d'entre elles ne peut satisfaire complètement l'esprit par l'efficacité ou la constance des phénomènes sur lesquels elles s'appuient, surtout si l'on veut les sortir des cas particuliers pour les élever au rang de théories générales.

CHAPITRE XII

THÉORIES GÉNÉRALES DE L'IMMUNITÉ *(Suite)*
THÉORIE ORGANICISTE

Transition entre la théorie humorale et la théorie cellulaire. — Thymus. — Influence vaccinante directe (expériences de Wooldridge et de Grammatchikoff. — Influence sur la virulence microbienne (recherches de Brieger, Kitasato, et Wassermann). — Rate. — Sécrétion des alexines (Hankin). — Action phagocytaire (recherches de Bardach, Metschnikoff et Soudakewitch). — Objections de Werigo. — Rôle du foie. — Rôle du rein.

La tendance de la physiologie moderne a été si longtemps dirigée vers l'adaptation de chaque organe à une fonction propre et exclusive, que l'on ne doit point s'étonner que certains auteurs aient voulu voir dans l'immunité la mise en activité de tel ou tel viscère. Aucun néanmoins n'est allé jusqu'à invoquer, comme seul facteur de l'immunité, le fonctionnement normal d'un organe quelconque; on sent toutefois dans ces travaux une inclination à attribuer à certains groupes cellulaires un rôle assez prépondérant dans les phénomènes que nous étudions, pour que nous ayons à en dire quelques mots ici.

Cette question du reste forme une transition naturelle entre la théorie purement humorale et la théorie exclusivement cellulaire; car les observateurs qui l'ont soulevée invoquent, pour expliquer cette action des organes,

tantôt l'influence de leurs sécrétions chimiques, tantôt l'intensité des phénomènes phagocytaires se passant dans leur intérieur.

Il était naturel que l'attention des expérimentateurs soit surtout attirée vers l'étude des glandes vasculaires sanguines dont le rôle physiologique est encore si énigmatique. Aussi est-ce surtout sur le thymus et sur la rate qu'ont porté les principales recherches, ayant trait à cette conception de l'immunité.

Bien que le thymus ne soit qu'un organe temporaire, et qu'il semble étrange de lui faire jouer un rôle prépondérant dans la genèse d'un phénomène plus marqué chez l'adulte que chez l'animal jeune, les résultats des expériences qui s'y rapportent présentent néanmoins un grand intérêt théorique. En effet, Wooldridge puis Wright prétendirent qu'en injectant à un lapin un extrait faiblement alcalin de thymus on parvenait à le vacciner contre le charbon. De là à attribuer à cette glande le rôle prépondérant dans la genèse de l'immunité, dans l'organisme il n'y avait qu'un pas.

Néanmoins le résultat de ces observations n'a pu être reproduit dans les expériences de contrôle que devait amener l'énoncé d'un fait aussi important. MM. Brieger, Kitasato et Wassermann, opérant non plus sur des lapins, mais sur des souris, animaux plus sensibles au charbon, ne purent constater aucune propriété vaccinante de l'extrait de thymus. Mais, en revanche, ils remarquèrent que les bactéries du tétanos, du choléra, de la diphtérie, donnaient, en se développant sur l'extrait de thymus, des cultures qui, stérilisées ensuite à 65 degrés, vaccinaient facilement les animaux, alors que, dans les mêmes conditions, des cultures sur d'autres milieux se montraient inactives.

Dans des recherches récentes, Grammatchikoff, se

plaçant exactement dans les mêmes conditions que Wooldridge, est arrivé à des conclusions diamétralement opposées à celles de cet auteur et refuse toute action vaccinante à l'extrait de thymus, ainsi du reste qu'à l'extrait de testicule qu'il a expérimenté concurremment.

En résumé, le rôle possible du thymus dans le phénomène de l'immunité ne se dégage pas très bien de ces différents faits : la contradiction entre les expériences de Grammatchikoff et celles de Wooldridge et de Wright rend au moins douteuse l'action vaccinante directe des sécrétions du thymus; quant à la propriété immunisante des cultures sur extrait de cet organe, les recherches ultérieures ayant établi l'action de la chaleur sur les toxines tétanique et cholérique, il est probable que le rôle de l'extrait thymique est très effacé et nullement spécial.

Il en est de même pour ce qui est du rôle chimique de la rate. Hankin avait voulu voir dans ce viscère l'organe générateur des protéides défensives auxquelles il avait donné le nom d'alexines; il avait même isolé de la rate du rat une substance se montrant très bactéricide pour la bactéridie charbonneuse. Mais les recherches ultérieures, entre autres celles de Christmas-Dircking-Holmfeldt, sont venues démontrer qu'il ne s'agissait nullement d'une action spéciale aux extraits de la pulpe splénique et celles de Vaillard ont établi que la rate des animaux vaccinés ne possédait pas de propriétés antitoxiques. Tizzoni et Catani ont apporté à ce rôle chimique de la rate dans l'immunité un argument indirect. En effet, dans leurs études sur le tétanos, ils ont constaté qu'on ne pouvait vacciner contre cette affection des animaux privés de leur rate. Cette expérience, qui n'a pas été contrôlée, prouve que cet organe

participe à la genèse de l'immunité, mais ne démontre pas qu'il soit le seul facteur en jeu.

Le même reproche peut être adressé aux différents travaux qui procèdent ainsi par exclusion et qui cherchent à établir l'importance de la fonction de la rate par ce qui se passe lorsque l'on a procédé à l'ablation de ce viscère. Parmi les observateurs qui ont ainsi procédé, nous devons citer Bardach et Soudakewitch.

Le premier de ces auteurs a pris le charbon comme maladie d'expérience, et le chien comme animal réactif. Il a ainsi constaté qu'après la splénectomie, les chiens, rendus ainsi beaucoup plus aptes à contracter spontanément des pneumonies, perdent leur immunité naturelle contre le bacillus anthracis et contractent par son inoculation une maladie mortelle. Bardach attribue cette action de la rate à l'action phagocytaire des cellules spléniques. Néanmoins les conclusions ne peuvent être érigées en théorie générale.

En effet, tout en rappelant simplement que, dans des expériences analogues, Kourloff est arrivé à un résultat opposé, objection qui tombe devant la critique que Bardach a fait de la technique expérimentale de cet auteur, nous ferons remarquer qu'il ne s'agit là que d'une immunité très relative; car le chien peut très bien contracter le charbon dans les conditions normales, puisque sur vingt-cinq animaux témoins, cités dans le protocole des expériences de Bardach, il en est mort cinq. D'autre part la rate ne semble jouer un rôle actif que dans la première attaque de l'affection; car, d'après Bardach lui-même, l'immunité acquise par les chiens après une première infection dont ils ont triomphé, persiste après la splénectomie.

Soudakewich, qui a expérimenté sur des singes dératés auxquels il inoculait le spirille de la fièvre

récurrente, a constaté également que chez ces animaux l'affection devenait beaucoup plus grave et amenait rapidement la mort sans provoquer de fièvre. Ce fait est très intéressant à rapprocher des recherches de Metschnikoff et Soudakewitch sur l'histologie de cette maladie. Ces auteurs ont en effet observé qu'après la crise, les spirilles ayant complètement disparu du sang, on ne les trouve nulle part sauf dans la rate qui les contient en abondance, mais d'où elles disparaissent par destruction au bout de quelques heures. De ces deux ordres de fait, on semble autorisé à conclure que c'est dans la rate que se passe exclusivement les phénomènes phagocytaires.

Mais il ne faut pas se hâter de généraliser, et ne jamais oublier le principe que nous avons énoncé au début de cet ouvrage : à savoir que l'on n'est nullement autorisé, par une expérience portant sur un micro-organisme et une espèce animale, à admettre *a priori* qu'une autre espèce microbienne pourrait donner lieu aux mêmes phénomènes. Werigo, dans un travail récent, va certainement trop loin en voulant au contraire voir dans cette persistance des spirilles dans la rate la preuve d'une action moins rapide de la rate par rapport aux autres viscères; mais néanmoins ses très intéressantes observations sur la destruction du bacille charbonneux dans le foie montrent bien que, dans l'immunité contre cette dernière affection, la rate ne joue qu'un rôle tout à fait secondaire.

De là, néanmoins, à considérer la glande hépatique comme le centre *constant* de la destruction microbienne, il nous semble que la généralisation est prématurée. Ainsi que nous venons de le dire pour la rate, il est nécessaire de multiplier les expériences avec divers micro-organismes avant d'émettre une pareille conclusion.

Jusqu'ici il semble résulter des recherches histologiques que les vaisseaux du foie sont en effet, par l'intermédiaire de leurs cellules endothéliales, le siège de l'arrêt et de la destruction d'un grand nombre de bactéries. Mais rien ne prouve que le rôle exercé par l'organe hépatique soit unique, ni même toujours prépondérant. Nous avons en effet signalé depuis longtemps la destruction des streptocoques inclus dans les leucocytes, à leur passage dans le réseau capillaire de divers organes et principalement du rein.

La notion organiciste de l'immunité est donc trop étroite pour être vraie. Il faut voir dans ce phénomène une propriété de l'organisme entier et non de tel ou tel viscère. Nous avons vu plus haut que les fonctions phagocytaires appartenaient surtout aux cellules d'origine mésodermique ; la dissémination de ces organites dans toute l'économie tend à prouver *a priori* qu'il faut chercher le nœud du problème, non dans un groupement mais dans un système cellulaire.

CHAPITRE XIII

THÉORIES GÉNÉRALES DE L'IMMUNITÉ THÉORIES CELLULAIRES

Théorie de Grawitz. — Lutte pour l'existence entre les microbes et les cellules. — Apparition de la notion d'hérédité.

Théorie de la phagocytose. — Travaux de Metschnikoff. — Constance de la phagocytose. — Proportionnalité entre l'immunité et l'intervention cellulaire. — Efficacité de la phagocytose. — Faits établissant que les bactéries sont englobées vivantes et virulentes. — Rapidité de l'action cellulaire. — Son influence sur le développement des germes que les phagocytes ne peuvent détruire. — Explication des différents phénomènes de l'immunisation. — Assuétude des leucocytes aux toxines. — Action favorisante du pouvoir antitoxique ou préventif.

L'insuffisance des théories purement humorales, le fait que l'immunité contre certaines affections peut être l'apanage d'organismes inférieurs uniquement composés de cellules, doivent faire supposer *a priori* que ce sont ces derniers éléments qui jouent le rôle capital dans la production de l'état réfractaire.

Leur mode d'action, néanmoins, a été compris de diverses manières.

Nous serons brefs sur la théorie de Grawitz, universellement abandonnée aujourd'hui. Pour cet auteur, le combat entre les cellules et les microbes serait extra-

cellulaire et porterait uniquement sur l'assimilation des matériaux nutritifs existant dans le milieu ambiant. Cette lutte pour l'existence se terminerait par la victoire de l'élément vivant doué de la plus grande puissance nutritive, réduisant ainsi son adversaire à la famine. Une première invasion des micro-organismes aurait pour résultat une accommodation des cellules à leur énergie assimilatrice, et cette accommodation pourrait se transmettre héréditairement d'une génération cellulaire à une autre. C'est dans ce dernier point que réside le réel progrès, dû à la conception de Grawitz, les découvertes postérieures de la vaccination par produits solubles et de l'ingestion des microbes par les cellules étant venues infirmer le reste de ses conclusions.

C'est aux patients travaux de M. Metschnikoff que l'on doit la conception précise et objective du rôle des cellules dans la genèse de l'immunité. Chacun des faits nombreux sur lesquels s'appuie cette théorie a été, pas à pas, conquis par cet auteur, non sans soulever de nombreuses discussions dans lesquelles a toujours triomphé l'impeccabilité de sa technique.

Nous avons vu dans le cours de cet ouvrage quelle est la fonction des phagocytes, dans quelles conditions et sous quelle influence elle s'exerce.

Nous savons que la phagocytose, c'est-à-dire l'englobement et la destruction des corps microbiens par certaines cellules de l'organisme, est un fait dont l'existence n'est plus actuellement contestée par personne. Il nous reste à rechercher ici si le rôle qu'elle exerce est assez constant et assez efficace pour que l'on puisse y trouver l'explication complète et générale des phénomènes de l'immunité.

Les nombreuses recherches entreprises à ce sujet sont presque unanimes à reconnaître la constance du phéno-

mène de la phagocytose dans tous les cas d'immunité soit naturelle, soit acquise.

Les travaux de M. Metschnikoff ont démontré que les prétendues exceptions observées par les auteurs n'existaient pas en réalité, et que c'était bien dans les cellules qu'il fallait chercher les véritables facteurs de protection dans le charbon du rat et du pigeon, la septicémie aviaire chez le cobaye vacciné, le hog choléra, etc., contrairement aux conclusions des expérimentateurs qui voulaient chercher dans la genèse de ces états réfractaires des arguments contre la théorie de la phagocytose.

Il ne reste actuellement, comme exceptions irréfutées mais non incontestées par M. Metschnikoff, que les deux faits rapportés par Lubarsch et ayant trait l'un au bacille diphtéritique, inoculé au cobaye, l'autre au microbe de la septicémie des souris injecté à la grenouille. La nature du micro-organisme dans le premier cas, celle de l'animal en expérience dans le second, enlèvent beaucoup de leur valeur à ces deux exceptions; car on connaît le mode d'action particulier du microbe de la diphtérie et les erreurs auxquelles ont donné déjà lieu les observations sur le sort des micro-organismes chez les batraciens.

La précarité de ces faits contraires à la théorie permet donc de considérer comme constante la coexistence de la phagocytose et de l'immunité, coexistence qui, nous l'avons vu, ne se rencontre que rarement et comme par hasard, dans les théories humorales : bien plus, il semble exister une réelle proportionnalité entre le degré de l'état réfractaire et l'activité de la phagocytose.

Nous ne rappellerons ici, parmi les très nombreux auteurs qui sont arrivés à cette conclusion, que les travaux de Tschistovitch sur l'immunité naturelle contre le

pneumocoque, de Massart, de Sanarelli, sur l'immunité acquise. Alors que dans les cas de réceptivité extrême les micro-organismes ne s'observent guère qu'en dehors des cellules, on les trouve au contraire d'autant plus complètement et plus rapidement intracellulaires, que l'état réfractaire est plus marqué.

Il faut néanmoins ne pas oublier que la phagocytose se compose de deux faits distincts, l'englobement d'abord puis la destruction des microbes ingérés.

Le premier acte n'est pas suivi du second d'une manière absolument fatale et l'on peut rencontrer des micro-organismes assez résistants pour échapper à l'action digestive des phagocytes. Aussi ne peut-on raisonnablement reprocher à la théorie cellulaire les faits où l'on rencontre de préférence les agents pathogènes dans l'intérieur des cellules, et qui néanmoins se terminent par la mort, ainsi que cela s'observe dans la tuberculose, la lèpre, le rouget des porcs. Ce serait vouloir tourner contre elle la constance même de la phagocytose comme moyen de résistance de l'organisme, car ainsi que le disait M. Roux dans son discours au Congrès de Londres, « la théorie des phagocytes dit bien qu'il y a combat entre les microbes et les cellules, mais elle ne prétend pas que celles-ci doivent toujours l'emporter ».

La constance de la phagocytose est donc aujourd'hui incontestée. On l'observe toujours chez les animaux réfractaires, alors qu'elle est absente ou incomplète chez les animaux réceptifs, mais c'est surtout contre son efficacité que l'on a accumulé les objections.

D'après les adversaires de la théorie cellulaire, les phagocytes sont incapables d'ingérer des micro-organismes vivants et virulents, et si leur rôle destructif s'exerce efficacement dans les cas d'immunité, c'est que l'agent pathogène avait été déjà plus ou moins modifié

dans ses propriétés par l'action du milieu ambiant, c'est-à-dire des humeurs. M. Flügge a exprimé cette opinion d'une manière imagée, en disant que : « les phagocytes produisent l'impression de tombes apparaissant derrière la ligne de bataille après l'achèvement de la lutte ».

Mais les faits sont en contradiction complète avec cette manière de voir qui ne repose du reste que sur des observations indirectes, que nous avons eu déjà à discuter à propos des théories humorales de l'immunité. Celles dont on fait le plus de bruit, entre autres l'expérience cruciale de la théorie des phagocytes suivant le nom donné par M. Baumgarten aux travaux de son élève Fahrenholz, ne résistent pas à la critique, à cause de l'insuffisance de leur technique, alors qu'au contraire les observations directes prouvent surabondamment que les cellules sont susceptibles d'englober des microbes, non seulement vivants mais encore virulents.

La plus objective de ces démonstrations consiste à constater la persistance des parasites mobiles englobés par les leucocytes, ainsi que cela a été fait par Metschnikoff, sur les ascidies, les bipennariées, les grenouilles, observations que l'on peut rapprocher de celles de Gabritschewski, sur le Drepanidium ranarum.

Pareillement, on peut, en plaçant en gouttes suspendues dans du bouillon des cellules remplies de micro-organismes, constater que dans ces conditions défavorables pour les phagocytes, favorables pour les microbes, ces derniers se développent sous l'œil de l'expérimentateur, et amènent bientôt la déformation et la rupture de la cellule qui les contient. Ce fait, que l'on peut répéter avec n'importe quel micro-organisme a surtout été observé sur la bactérie charbonneuse et le vibrion de la septicémie aviaire.

Ces expériences démontrent bien que la mort des baetéries n'est pas une condition néeessaire à leur englobement par les phagocytes.

L'emploi des réaetifs colorants eonduit aux mêmes conclusions. On sait que les vieilles solutions de vésuvine ou brun de Bismark ont la propriété de ne colorer que les bactéries mortes, laissant intactes les microbes vivants. Par ee procédé, M. Metschnikoff a pu se convainere *de visu* de l'englobement de baeilles charbonneux doués de leurs propriétés vitales et de leur mort ultérieure dans l'intérieur de la eellule.

Il est du reste assez curieux de constater que contrairement aux assertions des auteurs précités, qui veulent que les eellules soient capables d'ingérer les seules bactéries mortes, ees dernières sont dédaignées par les leucoeytes qui s'adressent de préférence aux microbes vivants, ainsi que cela résulte des observations de Lubarsch.

Il était plus difficile de démontrer que les microbes sont encore doués de toute leur virulence, lorsqu'ils deviennent la proie des phagocytes. Néanmoins, M. Metschnikoff a réussi à obtenir une culture virulente, en ensemençant dans du bouillon un seul leueocyte eontenant un bacille charbonneux.

Il en est de même pour le bacille du hog choléra. Injeetées sous la peau de lapins vaccinés, ces bactéries provoquent une suppuration abondante. Dans les leucocytes on trouve des quantités de micro-organismes qui au bout de 24 à 48 heures ne se reneontrent plus à l'état libre. Si l'on retire l'exsudat plusieurs jours après l'inoculation des microbes, lorsqu'au microscope on ne trouve plus du tout de bactéries, cet exsudat injecté dans la veine de lapins neufs leur donne la maladie mortelle. Il s'est donc trouvé dans le pus du lapin vac-

ciné des microbes très virulents, longtemps après que les bactéries ont été englobées par les cellules.

Le doute n'est donc pas possible. La phagocytose peut bien s'exercer sur les microbes vivants et virulents ; reste à démontrer que c'est bien son action qui exerce sur l'organisme une protection suffisante pour empêcher l'envahissement microbien.

On a d'abord prétendu que l'action cellulaire était inefficace parce qu'elle était trop lente, le temps moyen pour l'englobement d'un seul microbe étant d'au moins un quart d'heure. Mais les recherches dirigées dans ce sens, entre autres celles de M. Werigo, ont démontré qu'au contraire l'englobement était presque instantané et que chez les animaux vaccinés contre le charbon, on trouvait difficilement des bactéries libres deux minutes après leur inoculation.

Quant au temps nécessaire à la destruction des microbes, il est variable suivant leur résistance. Nous avons vu que, pour le streptocoque, elle semblait être complète pendant le court trajet intralymphatique entre la plaque érysipélateuse et le ganglion.

On ne pourra non plus objecter à la théorie de la phagocytose l'inefficacité relative de l'action cellulaire sur les spores microbiennes, beaucoup plus résistantes que le microbe adulte. En effet, si leur destruction complète est lente, la protection exercée par les cellules n'en est pas moins efficace pour l'organisme ; car leur germination est suspendue, pour ainsi dire, pendant tout le temps de leur séjour dans l'intérieur des phagocytes, ainsi que cela résulte des travaux nombreux que nous avons cités plus haut et au premier rang desquels il convient de rappeler le mémoire de M. Trapeznikoff.

La démonstration de l'efficacité de la phagocytose dans la défense de l'organisme peut du reste être directement

démontrée. Si en effet on dérobe à l'action cellulaire les micro-organismes inoculés, on constate qu'ils se développent avec facilité dans les humeurs de l'animal réfractaire.

L'expérience peut être faite de diverses manières. La plus simple consiste à introduire les microbes dans un point de l'économie où les cellules sont rares ou absentes; par exemple la chambre antérieure de l'œil; on constate alors que, tant que les phagocytes n'interviennent pas, les bactéries se développent et peuvent même dans certains cas se trouver en force suffisante, lorsque surviennent les cellules, pour triompher de la résistance de l'organisme; nous avons vu en effet que c'était par cette voie que les microbes éprouvaient le moins de difficulté à envahir l'économie.

Mais on peut modifier le dispositif expérimental et protéger artificiellement les micro-organismes contre les phagocytes en les enveloppant dans du coton ou du papier buvard après les avoir ou non mélangés avec du sable fin stérilisé. De cette manière les humeurs viennent facilement par capillarité au contact des spores ou des microbes, ainsi enfermés, alors que les cellules migratrices n'y parviennent que beaucoup plus tardivement. On constate alors que les bactéries se reproduisent activement ou que, si ce sont des spores, elles germent rapidement, mais qu'elles deviennent la proie des phagocytes, dès qu'elles franchissent le papier ou le coton qui les protègent.

Lorsqu'il s'agit d'une maladie toxique, du tétanos par exemple, le fait est encore plus démonstratif ainsi que le prouve l'expérience suivante de MM. Vaillard et Rouget. Nous avons vu plus haut que les spores tétaniques se montraient inoffensives et étaient rapidement englobées par les leucocytes, lorsqu'elles étaient débarrassées de

la toxine qui les imbibe dans les cultures. Si on enferme les spores ainsi lavées et mélangées à du sable stérilisé, dans du papier Berzélius et si l'on introduit ces petits appareils sous la peau ou dans le péritoine des cobayes, on provoque à coup sûr la maladie mortelle. En effet, les spores échappant ainsi à l'action phagocytaire germent, donnent naissance aux bacilles adultes qui sécrètent leur toxine, et celle-ci, exerçant sur les cellules son action répulsive, permet un développement microbien assez considérable pour produire une dose de poison mortelle pour l'animal.

La constance et l'efficacité de l'action cellulaire ne sont donc pas douteuses. Lorsque la phagocytose intervient, l'organisme peut être protégé; si elle fait défaut, celui-ci au contraire succombe.

En étudiant en effet les circonstances pouvant amener un affaiblissement de l'immunité, nous avons vu qu'il s'agissait toujours d'une action plus ou moins directe sur les cellules phagocytaires dont l'action se trouvait ainsi plus ou moins complètement paralysée. Soit qu'il s'agisse d'une action générale exerçant sur toutes les cellules organiques une action dépressive, soit au contraire que l'influence soit purement locale et repousse les phagocytes du point de pénétration du microbe, toujours ce sont les cellules et non les humeurs de l'organisme qui sont en jeu. Cette conception de la lutte entre les phagocytes et les bactéries rend bien mieux compte du rôle joué par la quantité des microbes inoculés, par le choix de la porte d'entrée, etc.

Elle seule peut également donner une explication satisfaisante de la production de l'état réfractaire par les diverses méthodes d'immunisation. Qu'il s'agisse de l'inoculation d'un virus atténué, ou de l'injection des produits de culture, les cellules de l'organisme ont déjà

été dans les deux cas en contact avec les poisons microbiens et il en résulte pour quelques-unes d'entre elles une certaine accoutumance. Aussi les phagocytes, primitivement repoussés ou paralysés par la toxine microbienne, peuvent-ils par suite de cette assuétude englober les microbes virulents et les détruire après leur ingestion. Nous nous sommes suffisamment appesantis plus haut sur les différents phénomènes chimiotactiques et leur rôle dans l'appel des phagocytes sur le lieu du combat. Nous nous contenterons de rappeler ici l'expérience fondamentale de Stahl, d'après laquelle un végétal inférieur, d'abord repoussé par une solution sucrée, peut au contraire être attiré vers elle après une éducation préalable.

C'est donc à une faculté cellulaire innée, lorsqu'il s'agit de l'immunité naturelle, résultant d'une sorte d'éducation en ce qui concerne l'état réfractaire acquis, que l'organisme doit être protégé contre l'invasion microbienne.

Une fois acquise, cette propriété des phagocytes est transmissible pendant plusieurs générations cellulaires, ce qui explique la durée plus ou moins longue de l'immunité, phénomène que l'on ne peut mieux comparer, suivant M. Duclaux, qu'aux modifications héréditaires de l'activité des agents virulents.

Nous voyons donc dans cet exposé succinct que la théorie cellulaire de l'immunité rend seule compte des différents phénomènes que nous avons étudiés au cours de cet ouvrage et nous permet de pénétrer d'une manière précise l'intimité du mécanisme de l'état réfractaire.

Est-ce à dire pour cela que les différentes découvertes ayant trait aux actions humorales et que nous avons signalées ne possèdent aucune importance pratique? Non certes, et ce serait être plus intransigeant que le

fondateur lui-même de la théorie phagocytaire que de vouloir voir dans les cellules le seul moyen de défense de l'organisme contre les bactéries.

Il est bien certain que c'est à la destruction par les phagocytes que tendent, comme but ultime, les efforts de l'organisme; mais c'est contre la cellule microbienne seule qu'est efficace l'action cellulaire; aussi elle semble entrer seule en jeu lorsqu'il s'agit de bactéries ne laissant que peu ou pas diffuser de toxines dans le milieu ambiant.

Mais au contraire nul ne conteste que la phagocytose ne reçoive dans certains cas un adjuvant précieux dans l'intervention des propriétés des humeurs. Dans les maladies toxiques par exemple où le danger réside moins dans la pullulation microbienne que dans ses sécrétions, il est certain que la destruction de la toxine, à mesure qu'elle diffuse dans les humeurs antitoxiques, empêche le poison d'exercer son action chimiotactique répulsive sur les leucocytes et permet à ces derniers de s'emparer plus facilement de la cellule microbienne.

Plus difficile à comprendre est la propriété préventive du sérum des animaux réfractaires. Néanmoins la seule explication plausible de cette action a été donnée par MM. Metschnikoff, Stern, Sanarelli, Pfeffer et Wassermann. Pour ces auteurs, il faut attribuer cette propriété préventive du sang à une stimulation de la résistance de l'organisme, exerçant plus spécialement son influence sur la fonction phagocytaire. Or il ne faut pas oublier que c'est dans ce sérum préventif que se livre la bataille entre les phagocytes et les microbes et qu'il est bien probable que cette influence mésologique n'est pas sans quelque action sur la terminaison favorable de la lutte.

Néanmoins, c'est toujours à la phagocytose qu'appartient la réelle protection de l'organisme, et, si les pro-

priétés humorales peuvent la rendre plus ou moins facile et efficace en modifiant le terrain de la lutte, elle est en fin de compte l'agent toujours nécessaire et le plus souvent suffisant de la défense de l'économie.

INDEX BIBLIOGRAPHIQUE

DES TRAVAUX AYANT TRAIT A L'IMMUNITÉ, ET QUI ONT SERVI A LA RÉDACTION DE CET OUVRAGE

A

Achalme. — 1. Considérations sur l'érysipèle et ses complications. Thèse, Paris 1892. — 2. Le rôle pathogène du streptocoque. *Revue générale des sciences*, 15 juin 1893, p. 341.

Afanissieff. — Travail du laboratoire de M. Metschnikoff, cité par cet auteur dans ses leçons sur l'inflammation, p. 191. Note. — Rôle phagocytaire des cellules tuberculeuses.

Alexander. — Augmentation des spirochœtes du sang dans la fièvre récurrente sous l'influence de l'antipyrine. — Breslau. *Acrtz. Zeitschrift*, 1884, n° 11.

Ali-Cohen. — La chimiotaxie comme adjuvant de la recherche des microbes. *Centralbl. für Bakteriol.*, t. VIII, p. 161.

Arkharoff. — Influence positive du sérum des animaux vaccinés contre le pneumocoque sur le développement et la virulence de ce micro-organisme. *Arch. de méd. expérim.*, 1892, n° 4, p. 498.

Arloing. — 1. Influence de la saignée sur la résistance aux micro-organismes. Les Virus, 1891. — 2. Un mot sur l'immunité naturelle. *Arch. de méd. expérim.*, 1890, n° 1. Résistance du rat à la toxine diphtéritique.

Arloing-Cornevin et Thomas. — Le charbon symptomatique. Lyon 1887. Immunisation-persistance des spores, etc.

Arnold. — Recherches sur l'inhalation et la métastase des poussières. Leipzig, 1885.

Aronson — Influence préventive du sérum de chien rendu réfractaire à la diphtérie. *Soc. méd. Berlin*, 21 décembre 1892.

Recherches expérimentales sur la diphtérie et la substance immunisante du sérum. *Soc. méd. Berlin*, 31 mai 1893.

Asch. — La rétention de la graisse et des matières colorantes dans les cellules étoilées du foie. Bonn, 1884. Nature endothéliale des cellules de Kuppfer.

B

Babès. — Vaccination antirabique suivie de succès à l'aide du sérum d'animaux immunisés. *Deutsche med. Woschenschrift*, 13 octobre 1892.

Baert et Verhoogen. — Premières recherches sur l'étiologie du tétanos. Bruxelles, 1890. Du rôle des associations microbiennes, p. 82.

Baginski et Kitasato. — Essai infructueux de traitement d'un cas de tétanos par le sérum antitoxique. *Deutsche med. Woschenschrift*, 1891, p. 263.

Ballance. — Destruction des leucocytes bourrés de microbes par les cellules du tissu conjonctif. *Soc. pathol. de Londres*, 15 mars, 1892.

Banti. — Destruction des bactéries dans l'organisme. *Archivio p. l. scienze medische*, 1888, t. XIII, n° 9. Analysé dans *Ann. Instit. Pasteur*, 1888, p. 324, par M. Duclaux.

Bardach. — 1. La rate dans les maladies infectieuses. *Ann. de l'Instit. Pasteur*, 1889, p. 576. — 2. La rate dans les maladies infectieuses. — 3. Mém. *Ann. Instit. Pasteur*, 1891, p. 40.

De Bary. — Vergleichende Morphologie und Biologie der Pilzen. Myectozoen und Bakterien. Leipzig, 1884. Recherches sur la digestion intracellulaire et la chimiotaxie chez les végétaux inférieurs.

Bataillon. — Recherches anatomiques et expérimentales sur la métamorphose des amphibies anoures. Th. doctorat ès sciences naturelles. Paris, 1891. Phagocytose musculaire.

Baumgarten. — 1. Immunité des pigeons contre le charbon. *Centralbl. f. klinische Medicin*, 1888, n° 29, p. 516. — 2. L'expérience cruciale des phagocytes. *Beiträge zur pathologisch. Anatomie* de Ziegler, Band VII, Heft 1. — 3. Tubercule et tuberculose. Berlin, 1885.

Behring. — 1. Propriétés bactéricides du sang de rat. *Centralbl. f. klinisch. Medicin*, 1888, n° 38, p. 681. — 2. Immunisation par le sérum du rat. *Zeitschrift. f. Hygiene*, t. IX, 1890, p. 465. — 3. Recherches sur la production de l'immunité diphtéritique chez les animaux. *Deutsche med. Woschenschrift*, 1890, n° 50. — 4. Recherches sur l'immunisation contre le tétanos. *Zeitschrift f. Hygiene*, t. XII, p. 45. — 5. La désinfection dans le corps animal. *British med. Journal* 1891. — 6. La propriété bactéricide et la propriété antitoxique des humeurs. *Centralbl. f. Bakt.*, 1892. Bd XII, p. 80. — 7. La pratique des injections de sérum curateur. Berlin 1892.

Behring et Franck. — Sur quelques propriétes du sérum antitétanique. *Deutsche med. Woschenschrift* 1892, n° 21.

Behring et Kitasato. — Sur la production de l'immunité contre la diphtérie et le tétanos chez les animaux. *Deutsche med. Woschenschr.*, 1890, n° 49, p. 1113. Propriétés antitoxiques et immunisantes du sérum.

Behring et Knorr. — De l'action immunisante et curative de l'antitoxine du tétanos chez la souris blanche. *Zeitschrift f. Hygiene und Infektions-Krankheiten*, t. XIII, 3e livraison.

Behring et Nissen. — Propriétés bactéricides du sérum. *Zeitschrift f. Hygiene*, 1890, t. VIII. p. 412. Propriétés bactéricides du sérum des cobayes vaccinés contre le vibrion de Metschnikoff, 424-432.

Bertrand et Phisalix. — Atténuation du venin de la vipère par la chaleur et vaccination du cobaye contre ce venin. *Bull. Acad. des sciences*, 5 fév. 1894.

Beumer. — Der Serzeitige Standpunkt der Schutzimpfungen. Wiesbaden, 1887, p. 4-6. Accoutumance des animaux au poison typhique.

Beumer et Peiper. — Études sur le bacille typhique. *Zeitschrift f. Hygiene*, V, II, 1887, p. 153.

Bitter. — 1. Survient-il un épuisement des matériaux nutritifs des bactéries à la suite de leur développement chez un être vivant. *Zeitschrift f. Hygiene*, 1888, t. IV, 2e livraison, p. 291. — 2. Sur l'extension du vaccin et l'expansion de la vaccination dans l'animal vacciné. *Zeitschrift f. Hygiene*, t. IV, 2e livraison, p. 299. — 3. Remarques critiques sur la théorie des phagocytes. *Zeitschrift f. Hygiene*, t. IV, p. 318. — 4. Immunisation des animaux contre le poison typhique. *Zeitschrift f. Hygiene*, 1892, t. XII, 3e livraison.

Bollinger. — Milzbrand, 1872, p. 2-101. Leucocytose dans le charbon.

Bonome. — Immunité contre le pneumocoque. *Forschritte der Medicin*, 1891, n° 12.

Bonome et Foa. — Accoutumance aux produits solubles du proteus vulgaris. *Zeitschrift f. Hygiene*, t. IV, p. 415.

Bordet. — Adaptation des virus aux organismes vaccinés. *Ann. de l'Instit. Pasteur*, 1892, p. 328.

Bordet et Massart. — 1. Irritabilité des leucocytes, son rôle dans l'inflammation et la nutrition cellulaire. *Journal de la Soc. roy. des sciences méd. et nat.* Bruxelles 1890, n° V. — 2. Le chimiotaxisme des leucocytes et l'infection microbienne. *Ann. de l'Instit. Pasteur*, 1891, p. 417.

Borrel. — Tuberculose pulmonaire expérimentale. *Ann. Instit. Pasteur*, 1893, p. 593. — Tuberculose expérimentale du rein. *Ann. Inst. Past*, 1894, p. 65.

Botkin. — Leucocytose après les injections de tuberculine. *Deutsche med. Woschenschrift*, 1892, p. 321. — Sur la pathologie du choléra. *Gazette clinique de Botkin* (en russe), novembre 1892, cité par Metschnikoff, p. 415.

Bouchard. — 1. Thérapeutique des maladies infectieuses. Paris, 1889. — 2. Action des produits sécrétés par les microbes pathogènes. Paris, 1889. — 3. Rôle et mécanisme de la lésion locale dans les maladies infectieuses. *Sem. méd.* 6 novembre 1889. — 4. Essai d'une théorie de l'infection. Congrès de Berlin, 1890. — 5. Les microbes pathogènes. Paris, 1892.

Boulay. — Mécanisme et théories de l'immunité. *Rev. gén. Gaz. des hôp.*, 1889, n° 8.

Brieger. — Microbes, ptomaïnes et maladies. Traduct. française. Paris, 1886.

Brieger et Ehrlich. — Contribution à l'étude du lait des animaux immunisés. *Zeitschrift f Hygiene*, t. XIII, liv. 2e.

Brieger et Fraenkel. — Recherches sur les poisons bactériens. *Berlin. klin. Woschenschrift*,

1890, nº 11 et 12, p. 241-268, critique par M. Duclaux. *Ann. Instit. Pasteur*, 1890, p. 380.

Brieger, Kitasato et Wassermann. — Sur l'immunité et la destruction des poisons. *Zeitschrift f. Hygiene*, t. XII, p. 187.

Buchner. — 1. Sur les conditions de passage des microbes dans l'air et sur leur inhalation. *Aertz. Intelligenzbl.*, nºs 12, 13 et 14, 1880. — 2. Une nouvelle théorie de l'immunité. Leipzig, 1883. — 3-4. Sur l'action bactéricide du sérum sanguin privé de cellules. *Centr. f. Bakt.*, t. V, p. 817 et t. VI, p. 1, 1889. — *Arch. f. Hygiene*, t. X, p. 84. *Münch. med. Wosch.* 1889, p. 590. — 5. Sur la nature précise de la substance bactéricide du sérum. *Centralbl. f. Bakt.*, t. VI, p. 561. — 6. Sur une substance provocatrice de la suppuration dans les cellules bactériennes. *Berliner klinische Woschenschrift*, 1890, nº 30, p, 673. — 7. Sur les protéines microbiennes. *Centralbl. f. Bakt.*, 1890, t. VIII, 5 septembre. — 8. Sur les protéines microbiennes. *Berlin. klinische Woschenschrift*, 1890, nº 47. — 9. Réponse à quelques objections à la théorie de l'action bactéricide des humeurs. *Münch. med. Woschensch.*, 1891, p. 578. — 10. Sur la substance antiseptique du sérum. *Berliner klin. Woschenschrift*, 1892, nº 19.

Budjwid. — Le sucre de raisin comme cause de la purulence par le staphylococcus aureus. *Centralbl. f. Bakt.*, 1888, t. IV, nº 19, p. 577.

C

Cadéac et Malet. — *Compt. rend. de l'Acad. des sciences*, t. CV, p. 1190.

Calmette. — Vaccination contre le venin de la vipère et propriétés antitoxiques du sérum des animaux vaccinés. *Bull. Soc. biol.*, 13 fév. 1894.

Canalis et Morpurgo. — Influence du jeûne sur la disposition aux maladies infectieuses. Rome, 1890.

Carbone et Foa. — Immunité contre le pneumocoque. *Gazetta medica di Torino*, anno XLII fasc, 15.

Cattani et Tizzoni. — 1. Sur le poison du tétanos. *Riforma med.* 1890, p. 128. — 2. Recherches expérimentales sur le poison tétanique. *Arch. f. exp. Pathol.*, t. XXVII. — 3. Sur le moyen de produire chez les animaux l'immunité contre le tétanos. *Centralbl. f. Bakt.*, t. IX, nº 6. — 4. Sur la nature de l'antitoxine tétanique. *Centralbl. f. Bakt.*, t. IX, nº 21. — 5. Sur l'influence de la rate dans l'immunisation expérimentale des animaux contre le tétanos, t. XI, p. 1.

Chamberland et Roux. — (Pasteur). 1. Retour à la virulence des vaccins affaiblis. *Compt. rend. de l'Acad. des sciences*, 1881, p. 429. — 2. Immunité contre la septicémie conférée par des substances solubles. *Ann. Instit. Pasteur*, 1887, p. 560. — 3. Immunité contre le charbon symptomatique par des substances solubles. *Ann. Instit. Pasteur*, 1888, p. 49. — 4. Vaccination contre le charbon par produits so-

lubles. *Ann. Instit. Pasteur*, 1889, p. 406.

Chantemesse et Widal. — Vaccination contre la fièvre typhoïde par les substances solubles. *Ann. de l'Instit. Pasteur*, 1888, p. 54. — Études sur la fièvre typhoïde. *Ann. Instit. Pasteur*, 1892, p. 755.

Charrin. — *Bull. de la Soc. de biol.* Passim, 1889-1890-1891-1892-1893; *Sem. méd.* Passim, 18 0-1891-1892-1893; *Compt. rend. de l'Acad. des sciences.* Passim, 1887 et années suivantes. — La maladie pyocyanique. Paris, 1888. — Pathologie générale infectieuse, in *Traité de méd.*, 1891, Ier volume.

Charrin et Gamaleia. — Sur l'inflammation. *Bull. Soc. biol.*, 5 juillet 1890. — Vaccination et accoutumance. *Bull. Soc. biol.* 5 juillet 1890. *Sem. méd.*, 1890, p. 92; *Centralbl. f. Allgemeine Pathologie*, t. I, 1890, n° 18-19, p. 588.

Charrin et Gley. — Recherches expérimentales sur l'action des produits sécrétés par le bacille pyocyanique sur le système nerveux vaso-moteur. *Arch. de physiol.* 1890, n° 4, p. 724; — *Comp. rend. de la Soc. de biol.*, 1891, p. 705-710; — *Arch. de Physiol.*, 1891, n° 1, p. 146.

Charrin et Roger. — Influence de la fatigue sur l'évolution des maladies microbiennes. *Bull. Soc. biol.*, 24 janvier 1890, n° p. 335.

Charrin et Ruffer. — Influence du système nerveux sur l'infection. *Bull. Soc. biol.*, 9 mars 1889, n° 10.

Charrin et Teissier. — Pression artérielle et toxines pyocyaniques. *Compt. rend. Acad. des sciences*, 23 janvier 1893.

Chauveau. — 1. Influence de la quantité des agents virulents. *Compt. rend. de l'Acad. des sciences*, t. XC, 23 juin 1880. — 2. Influence de l'inoculation de la mère sur la réceptivité du fœtus. *Compt. rend. de l'Acad. des sciences*, 19 juillet 1880, t. XCI. — 3. Sur la résistance des animaux de l'espèce bovine au sang de rate et sur la préservation de ces animaux par les inoculations préventives. *Compt. rend. Acad. des sciences*, s. XCI, 18 octobre 1880. — 4. Étude expérimentale de l'action exercée sur l'agent infectieux par l'organisme des moutons plus ou moins réfractaires. *Compt. rend. Acad. des sciences.* t. XCI, 26 octobre 1880. — 5. De l'atténuation des effets des inoculations virulentes par l'emploi de très petites quantités de virus. *Compt. rend. Acad. des sciences*, t. XCII, 4 avril 1881. — 6. Sur le mécanisme de l'immunité. *Compt. rend. Acad. des sciences*, t. CVI, 6 février 1888. — 7. L'inoculotion préventive du choléra. *Rev. scient.*, 1885, t. II, p. 358. — 8. De la prédisposition et de l'immunité pathologique. *Rev. de méd. et de chir.*, 1878, t. III. p. 868. — 9. Sur la théorie des inoculations préventives. *Rev. de méd.*, mars 1887, t. VII, p. 177. — 10. Sur le mécanisme de l'immunité. *Ann. de l'Instit. Pasteur*, 1889. p. 66.

Chklarewsky. — Explication de l' « itio in partes » des leucocytes dans les vaisseaux. *Arch. de physiol. gén. de Pfuger*, t. I.

Chor. — Traitement du charbon par le bicarbonate de soude, méthode

de Fodor. *Ann. de l'Instit. Pasteur*, 1891, p. 337.

Christmas-Dircking-Holmfeld. — 1. Immunité et phagocytose. *Fortschrift. f. Med.*, 1887, nº13, p. 401. — 2. Recherches expérimentales sur la suppuration. Paris, 1888. — 3. Substances microbicides du sang. *Ann. de l'Instit. Pasteur*, 1891, p. 487.

Cornevin. — V Arloing-Cornevin et Thomas.

Courmont. — Substances solubles favorisantes fabriquées par le bacille tuberculeux. *Bull. Soc. biol.*, 21 décembre 1889. — Étude sur les substances solubles prédisposant à l'action pathogène de leurs microbes producteurs. Lyon, 1891.

Courmont et Doyon. — 1. La substance toxique qui engendre le tétanos résulte de l'action sur l'organisme récepteur d'un ferment soluble sécrété par le bacille de Nicolaier; *Bull. Soc. biol.*, 11 mars, 1893. — 2. De l'existence d'une substance strychnisante dans les muscles des animaux tétaniques. *Bull. Soc. biol.*, 8 juillet 1893.

Courmont et Rodet. — 1. Substances solubles favorisantes sécrétées par le staphylocoque pyogène. *Bull. Soc. biol.*, 21 mars 1891. — 2. Substances toxiques élaborées par le staphylocoque pyogène. *Rev. de méd.*, février 1893.

Curt Braem. — Dégénérescence des bactéries pathogènes dans l'eau distillée. *Beiträge z. pathol. anat. Ziegler*, vol. VII, fasc. I.

Czaplewsky. — Recherches sur l'immunité des pigeons contre le charbon. *Diss. inaug. Kœnigsberg*, 1889. *Virchows Arch.*, 1887, t. CIX, p. 379. — Phagocytose dans le charbon des pigeons. *Zeitschrift f. Hygiene*, 1892, p. 348.

D

Dache et Malvoz. — Du rôle du système nerveux dans l'infection microbienne. *Ann. de l'Instit. Pasteur*, 1892, p. 538.

Danilewsky. — 1. Contribution à l'étude des phagocytes. *Ann. de l'Instit. Pasteur*, 1890, p. 430. — 2. Leucocytozoaires des oiseaux. *Ann. de l'Instit. Pasteur*, 1890, p. 427

Demoor, Clémence Everard et Massart. — Sur les modifications des leucocytes dans l'infection et l'immunisation. *Ann. Instit. Pasteur*, 1893, p. 165.

Disselhorst. — Influence des solutions de quinine sur la diapédèse. *Arch. de Virchow*, juillet 1888, t. CXIII, p. 108.

Doyon et Courmont. — V. Courmont

E

Ehrlich. — 1. Mémoires sur le sang, réunis en un volume : recherches analytiques sur l'histologie et l'examen clinique du sang à l'aide des matières colorantes. Berlin, 1891. — 2. Recherches expérimentales sur l'immunité. *Deutsch. med. Woschenschrift*, 1891, nº 32, p. 976 et nº 44, p. 1218. — 3. Sur l'immunité. *Zeitschrift f. Hygiene*, t. XII, p. 183.

Ehrlich et Brieger. — V. Brieger.

Emmerich. — Destruction des ba-

cilles du charbon dans l'organisme. *Berliner klin. Woschenschrift*, 1886, n° 50. — La guérison du charbon. *Arch. f. Hygiene*, vol. VI, 1887, p. 442, et *Centralbl. f. Bakter.*, vol II, n° 14, p. 425. — Théorie de l'immunité. *Forschritte der Med.*, vol. VI, 1888, n° 19, p. 729; *Arch. f. Hygiene*, 1891, vol. XII, p. 285. — Origine de l'immunité. Congrès de Leipzig, 21 avril 1892.

Emmerich et Fawitzky. — Immunité contre le pneumocoque. *Münch. med. Woschenschrift*, 1891, n° 32.

Emmerich et di Mattei. — Recherches sur les causes de l'immunité acquise. *Forschrift der med.*, 1887, n° 20. *Forschrift der med.*, 1888, n° 729. *Arch. de Virchow*, t. CIV, p. 465.

Enderlen. — Destruction des spores tétaniques dans l'organisme. *Deutsche Zeitschrift f. Thiermed*, t. XV, p. 50. — Contrôle des expériences du professeur Ogata. *Münch. med. Woschenschrift*, 1891, n° 18.

Engelmann. — Propriétés digestives du protoplasma, dans Hermann. *Handbuch der physiol.* vol. I, 1879, p. 349.

Mlle Everard, Demoor et Massart. — V. Demoor.

F

Faber (Knud). — La pathogénie du tétanos. *Berliner klin. Woschenschrift*, 1890, n° 31.

Farenholz. — Contribution à la critique de la théorie des phagocytes, trav. du lab. de Baumgarten. *Diss. inaug.* Kœnigsberg, 1889.

Fawitzky et Emmerich. — V. Emmerich.

Fehleisen. — Étiologie de la suppuration. *Arch. f. klin. Chirur.*, 1887-1888, t. XXXVI.

Féré. — Influence du système nerveux sur l'infection. *Bull. Soc. biol.*, 27 juillet 1889.

Fermi. — Les enzymes hydrolytiques. *Centralbl. f. Physiol.*, 1891. — Les ferments de la fibrine et de l'albumine sécrétés par les micro-organismes. *Arch. f. Hygiene*, t. X, 1890, p. 1.

Ferraro. — Action du glycose sur la virulence du staphylococcus pyogenes albus. *Rivista clinica et terapeutica*, 1889.

Ferratti et Nicoladoni. — Tétanos humain traité par le sérum antitoxique. *Wiener klin. Woschenschrift*, 1892, n° 1.

Feser. — Influence de l'alimentation sur l'infection. *Iahrubuch v. Virchow und Hirsch*, 1879.

Finger. — Immunité et phagocytose dans la morve. *Beiträge f. pathol. anat. Ziegler*, 1889, t. VI.

Fink. — Études sur le pus et les crachats. Elberfeld, 1890.

Fischel. — Persistance des spores du charbon chez la grenouille. *Forschrittc der Medizin*, t. XI, 1891, n° 2.

Flügge. — 1. Études sur l'atténuation des bactéries virulentes et l'immunité acquise. *Zeitschrift f. Hygiene*, 1888, t. IV, p. 208. — 2. Modifications du bacille charbonneux dans les organismes réfractaires. *Grundriss f. Hygiene.* Leipzig, 1889, p. 487-511.

Foa et Bonome. — V. Bonome.

Foa et Carbone. — V. Carbone.

Fodor. — Sur la propriété destructive des bactéries par le sang.

Deutsche med. Wochenschrift, 1887, n° 34, p. 745.

Fokker. — Substances microbicides du lait, *Zeitschrift f. Hygiene*, 1890, vol. IX.

Frank. — Sur le sort des bacilles charbonneux dans le corps des animaux. *Centralbl. f. Bakter.*, 1884, vol. IV, nos 23 et 24.

Frank et Behring. — V. Behring.

Fränkel. — Vaccination contre la diphtérie. *Berl. klin. Woschenschrift*, 1890, n° 49.

Fränkel et Brieger. — V. Brieger.

Freudenreich. — Antagonisme des bactéries et immunité qu'il confère aux milieux de culture. *Ann. Instit. Pasteur*, 1887, p. 201.

G

Gabritchewsky. — Chimiotaxie des leucocytes. *Ann. Instit. Pasteur*, 1890, p. 346. — Parasitologie du sang. *Ann. Instit. Pasteur*, 1890, p. 441.

Gagliardi. — Un cas de guérison de tétanos humain par le sérum antitoxique. *Centralbl. f. Bakter.* 1891, n° 26.

Gallemaerts. — Absorption du bacillus subtilis par les globules blancs. *Acad. méd. belge*, 26 novembre 1887. *Sem. méd.*, 1887, n° 48. *Centralbl. f. Bakter.*, 1888, t. III, n° 14.

Galtier. — Inoculation de la morve au chien. *Compt. rend. de l'Acad. des sciences*, 1881, t. XCII, p. 303.

Gamaleia. — 1. Destruction des microbes dans les organismes fébricitants. *Ann. Instit. Pasteur*, 1888, p. 228. — 2. Vaccination charbonneuse. *Ann. Instit. Pasteur*, 1888, p. 530, — 3. Vaccination chimique contre le vibrio Metschnikovii. *Ann. Instit. Pasteur*, 1889, p. 542. — 4. Vaccination chimique contre le choléra asiatique. *Compt. rend. Acad. des sciences*, 20 août 1888. — 5. Sur la vaccination cholérique. *Bull. Soc. biol.*, 30 novembre 1890, — 6. Sur la reproduction du choléra chez les lapins. Congrès de Berlin, 1890. — 7. Sur l'action diarrhéique des cultures du choléra. *Compt. rend. de l'Acad. des sciences*, 24 mars 1890. — 8. Sur les deux poisons du choléra. *Bull. méd.*, avril 1890. — 9. L'immunisation. *Gaz. hebd.*, 1891, n° 47. — Sur les protéines défensives. *Méd. mod.*, 1891, n° 21. — 10. Recherches expérimentales sur les poisons du choléra. *Arch. méd. expérim.*, 1892, n° 2. — 11. Les poisons bactériens, de la collection Charcot-Debove. Paris, 1892.

Gamaleia et Charrin. — V. Charrin,

Gammatchikoff. — Recherches sur l'influence des extraits de thymus et de testicules sur l'infection charbonneuse. *Ann. Inst. Pasteur*, 1893, p. 812.

Grawitz. — Théorie de l'immunité. *Virchow's Arch.*, 1881, t. XCIV, p. 87.

Griffini. — Sur l'immunité contre le charbon. *Arch. ital. de biol.*, t. III, 1883.

H

Haffkine. — Recherches sur l'adaptation au milieu chez les infusoires et les bactéries. *Ann. Instit. Pasteur*, 1890, p. 363.

Hammarsten et Tizzoni. — Vaccination cholérique. *Bull. soc. biol.*, 9 juillet 1882.

Hankin. — 1. Immunité produite à l'aide d'une albumose isolée d'une culture de bacille du charbon. (*Brit. med. Journal*, 1889, 12 octobre, p. 810). — 2. Sur la lutte entre l'organisme et le microbe. *Brit. med. Journal*, 12 juillet 1890). — 3. Sur l'existence des protéines défensives. *Centralbl. f. Bakt.*, vol. IX, 1891, p. 378. — 4. Discussion sur la phagocytose et l'immunité. *Soc. pathol.* Londres, 15 mars 1892. — 5. Marche à suivre dans les recherches sur l'action bactéricide des alexines. *Journal of phatology and bakter.*, octobre 1892. — 6. Sur l'origine et la présence des alexines dans l'organisme. *Centralbl. f. Bakter.*, 1892, t. XII, n° 22 et 23, p. 777 et 809. — 7. Réponse aux objections contre la théorie des alexocytes. *Centralbl. f. Bakter.*, 1893, t. XIV, n° 25.

Hankin et Kanthack. — Sur la fièvre produite par l'injection de cultures stérilisées de vibrio Metschnikovii. *Proceedings of the Cambridge Philosophical Society*, mars 1889, p. 311.

Hankin et Wesbrook. — Albumoses et toxalbumines sécrétées par le bacille charbonneux. *Ann. Instit. Pasteur*, 1892, p. 633.

Hardy et Kanthack. — Recherches sur les alexocytes. *Proceed. of the R. Soc. London*, 1892, p. 267.

Hayem. — De la toxicité du sang. *Bull. Soc. biol.*, 10 mars 1894.

Herman. — Influences de quelques variations du terrain organique sur l'action des microbes pyogènes. *Ann. Instit. Pasteur*, 1891, p. 253.

Hernandez. — Vaccinations chimiques. *Bull. Soc. biol.* 4 juillet 1891.

Hess. — Recherches sur la phagocytose. *Arch. de Virchow*, 1887, t. CIX, p. 380.

Hildebrand. — Destruction des spores d'aspergillus dans l'organisme. *Beiträge f. pathol. Anat. Ziegler*, t. II.

Hofer. — Sur la digestion des amibes. *Jenaïsche Zeitschrift*, 1889, t. XXIV, p. 109.

Hoffa. — La nature du poison charbonneux. Wiesbaden, 1886.

Hohnfeldt. — Sur l'histogenèse des abcès du tissu conjonctif provoqués par l'invasion du staphylococcus. *Beiträge zur pathol. Anat. Ziegler*, vol. III, fasc IV, p. 345.

Hueppe et Wood. — Sur les inoculations préventives du charbon. *Berliner klin. Woschenschrift*, 1889, n° 16.

I

Iawein. — Vaccin anticholérique vivant de Haffkine. *Ann. Instit. Pasteur*, 1892, p. 709.

Ibener et Rœder. — (Buchner.) Recherches de la propriété bactéricide du sérum. *Münchener med. Wochenschrift*, 1891, n°s 32 et 33.

Issaeff. — Immunité acquise contre le pneumocoque. *Ann. Instit. Pasteur*, 1893, p. 260.

Ivanoff. — Acides gras produits par le bacille du charbon. *Ann. Instit. Pasteur*, 1892, p. 131.

J

Von Jacksh. — Leucocytose dans

la pneumonie. *Centralbl. f. klin. Med.*, 6 février 1892.

Joshuara et Ogata. — Nature de la substance microbicide du sang. *Mittheil. der Med. Facultat. d. Kais. Jap. Univers.*, résumé par Löffler in *Centralbl. f. Bakt.*, 1891, n° 1.

K

Kanthack. — Leucocytose aiguë provoquée par les produits bactériens. *Brit. med. Journal*, 1892, p. 379. — Immunité, phagocytose et chimiotaxie. *Brit. med. Journal*, 1892, p. 985.

Kanthack et Hankin. — V. Hankin.

Kanthack et Hardy. — V. Hardy.

Karg. — Phagocytose dans le charbon chez l'homme. *Zeitschrift f. Hygiene*, 1888, n° 14.

Karlinski. — Sur une nouvelle manière de voir de la pathogénie de la suppuration. *Centralbl. f. Bakter.*, 18 août 1889.

Kitasato. — Recherches expérimentales sur le poison tétanique. *Zeitschrift f. Hygiene*, t. X, 1891, p. 267.

Kitasato, Brieger et Wassermann. — V. Brieger.

Kitasato et Weil. — Études sur les anaérobies. *Zeitschrift f. Hygiene*, t. VIII, p. 404.

Kitt. — Quelques renseignements sur le charbon des oiseaux. *Deutsche Zeitschrift f. Thiermed und Vergleich Pathol.*, 1886, p. 85.

Klein. — Discussion sur l'immunité. *Soc. méd. de Londres*, 16 février 1892.

Klemperer (G. et F). — Travaux sur l'immunisation et la guérison dans l'infection pneumococcique. *Berliner klin. Wochenschrift*, 1891, n°s 12, 34 et 35. — Sur 40 cas de pneumonie. *Berliner klin. Wochenschrift*, mai 1892. — Du rôle des différents poisons bactériens dans l'immunité et la guérison. *Zeitschrift f. klin. med.*, t. XX, 1892, p. 165. *Berliner klin. Woschenschrift*, mai 1892. — Sur le rôle préventif du sérum humain contre le choléra. *Berliner klin. Wochenschrift*, 1892, p. 970. — Théorie de l'immunité. *Soc. méd. interne de Berlin*, 15 février 1892. — Théorie de l'immunité. *Congrès de Leipzig*, 21 avril 1892.

Kossiakoff. — Accommodation aux antiseptiques. *Ann. Instit. Pasteur*, 1887, p. 465.

Kovalesky. — Recherches sur les larves des mouches. *Zeitschrift f. wissensch. Zoologie*, 1887, t. 45.

Krunkenberg. — Recherches sur la digestion chez les végétaux inférieurs. *Untersuch. aus dem physiol. Instit. in Heidelberg*, 1878, t. II, p. 273.

Kruse et Pancini. — Influence bactéricide du sérum des animaux vaccinés. *Zeitschrift f Hygiene*, 1892, t. XI, p. 279.

Kuppfer. — Cellules étoilées du foie. *Arch. f. mikrosk. Anat.*, t. XII, p. 353.

Kurth (Müller). — Sur le charbon des rats. *Forschritte der Medicin*, 1893, n°s 7, 9, 11, 12, 13, 14, 15.

L

Landerer. — Étude de l'inflammation. Leipzig, 1885.

Lando Landi. — 1. Sur les substances toxiques produites par la bactérie charbonneuse. *Bull. Soc. biol.*, 25 juillet 1892. — Albumine toxique et vaccinante produite par le bacille du charbon. *Rivista generale italiana di clinica medica*, 30 novembre 1891, nos 20, 21 et 22.

Lazarus. — Influence préventive du sérum humain contre le choléra. *Berliner klin. Wochenschrift*, 1892, p. 1072.

Leber. — Sur la suppuration produite par la phlogosine. *Congrès internat. d'ophthalm.* d'Heidelberg, 1888. — Rôle joué par la sensibilité leucocytaire dans l'inflammation. *Forschritte der Med.*, t. VI, 1888, p. 460. *Die Enstehung der Entzündung.* Leipzig, mai 1891.

Le Dantec. — Digestion intracellulaire chez les protozoaires. *Ann. de l'Instit. Pasteur*, 1890, p. 776. — Digestion intracellulaire. *Ann. Instit. Pasteur*, 1891, p. 165.

Leo. — Contribution à l'étude de l'immunité. *Zeitschrift f. Hygiene*, t. VII, 1889.

Lépine. — Du pouvoir peptosaccharifiant du sang et des organes. *Acad. des sciences*, 23 janvier 1893.

Liévin. — Le charbon des rats. — *Vratch.*, 1893, p. 1105 et 1146.

Von Limbeck. — Recherches cliniques et expérimentales sur la leucocytose inflammatoire. *Zeitschrift f. Heilkunde*, vol. X, Prague, 1889. — Mémoire sur la pathologie clinique du sang, 1892, p. 133.

Von Lingelsheim. — Action des acides et alcalis sur le bacille charbonneux. *Zeitschrift f. Hygiene*, 1890, vol. VIII, p. 201.

Loehr. — Expériences sur la destruction du staphylocoque pyogène dans l'organisme. *Centralbl. f. Bakter.*, t. III, n° 14. Th. de Bonn, 1888.

Löffler. — De l'immunité. *Mittheilungen aus dem kaiserlich. Gesundheit*, 1881, t. 1, p. 162.

Loos. — Sur les processus de dégénérescence chez les animaux. *Preisschriften der Iablononski'schen Gesellschaft zu Leipzig*, n° X, 1889.

Lubarsch. — Sur l'atténuation du bacille charbonneux dans le corps de la grenouille. *Forschritte der medizin*, 1888, n° 4, p 121. — Propriété bactéricide du sang. Ses rapports avec l'immunité. *Centralbl. f. Bakter.*, vol. VI, nos 18 et 19, p. 481. — Recherches sur les causes de l'immunité naturelle et acquise. Berlin, 1891. — Sur l'immunité et les vaccinations. Berlin, 1892.

M

Mafucci. — Sur les effets toxiques des cultures tuberculeuses stérilisées. *Centralbl. f. Allgem. Pathol.*, 15 décembre 1890.

Maksutoff et Pawlowsky. — La phagocytose dans l'actinomycose. *Ann. Inst. Pasteur*, 1894, p. 544.

Mallet et Cadéac. — V. Cadéac.

Malm. — Virulence du bacille charbonneux après le passage chez le chien et le lapin vacciné. *Ann. Instit. Pasteur*, 1890, p. 520.

Malvoz et Dache. — V. Dache.

Martin (Hippolyte). Tolérance des poules pour le bacille tuberculeux.

Études cliniques et expérimentales sur la tuberculose, de Verneuil, t. I.

Martin (Sidney). — 1. Mémoire préliminaire sur le processus chimique résultant de la vie du bacille charbonneux. (*Nineteenth Annual Report of the medical officer to the Local Government Board*, 1889-1890.) — 2. Les produits de sécrétion du bacille charbonneux et leur action physiologique. (*Proceedings of the royal Society of London*, 22 mai 1890.) — 3. Discussion sur l'immunité. (*Soc. roy. pathol. de Londres*, 1892, 2 février.)

Massart. — Mémoire sur la sensibilité et l'accommodation des organismes aux solut. salines de concentrations variées. *Arch. de biol.* t. IX, 1889, p. 515. — Chimiotaxisme des leucocytes et immunité. *Ann. de l'Instit. Pasteur*, 1892, p. 321.

Massart et Bordet. — V. Bordet.

Massart, Demoor et Mlle Everard. — V. Demoor.

Di Mattei et Emmerich. — V. Emmerich.

Maumus. — Transformation de l'amidon en sucre par le bacille charbonneux. *Bull. Soc. biol.*, 28 janvier 1893.

Mme Metschnikoff. — Vaccination charbonneuse. *Ann. de l'Instit. Pasteur*, 1891, p. 145.

Metschnikoff. — 1. Recherches sur la digestion intracellulaire chez les invertébrés. *Arb. zu zool. Instit. zu Wien*, 1883, t. V. — 2. Sur une maladie des daphnies. *Virchow's Arch.*, t. XCVI. — 3. Sur l'importance pathologique de la digestion intracellulaire. *Forschrit der med.*, 1884, t. XVII. — 4. Sur l'action des phagocytes sur les bacilles du charbon. *Virchows Arch.*, t. XCVII. — 5. Sur la lutte des cellules contre l'invasion des microbes. *Ann. de l'Instit. Pasteur*, 1887, p. 321. — 6. Atténuation des bactéries charbonneuses dans le sang des animaux vaccinés. *Ann. Instit. Pasteur*, 1887, p. 42. — 7. Sur la lutte des phagocytes contre les coccus de l'érysipèle. *Virchows Arch.*, t. CVII. — 8. Sur la lutte des phagocytes dans le typhus à rechutes. *Virchows Arch.*, t. CIX. — 9. Sur l'histoire de la malaria. *Runk. med.*, 1887, an. in *Centralbl. f. Bakter.*, 1887.—10. Sur le rôle phagocytaire des cellules géantes du tubercule. *Virchow's Arch.*, t. CXIII. — 11. Sur la manière d'être des bactéries dans l'organisme. *Virchow's Arch.*, décembre 1888. — 12. Rép. à M. Weigert au sujet des cellules géantes de la tuberculose. *Ann. Instit. Pasteur*, 1888, p. 604. — 13. Lettre de M. Metschnikoff à M. Duclaux. *Ann. Instit. Pasteur*, 1888, p. 610. — 14. Digestion intracellulaire. *Ann. Instit. Pasteur*, 1889, p. 25. — 15. Études sur l'immunité; immunité des lapins contre le bacille du rouget des porcs. *Ann. Instit. Pasteur*, 1889, p. 289. — 16. Sur la propriété bactéricide des humeurs. *Revue critique. Ann. de l'Instit. Pasteur*, 1889, p. 664. — 17. Études sur l'immunité; le charbon des pigeons. *Ann. Instit. Pasteur*, 1890, p. 65. — 18. Études sur l'immunité. Le charbon des rats blancs. *Ann. Instit. Pasteur*, 1890, p. 193. — 19. Deux travaux du laboratoire de M. Baumgarten dirigés contre la théorie des phagocytes. *Revue critique*.

Ann. Instit. Pasteur, 1890, p. 35. — 20. La morve et l'immunité morveuse. *Ann. Instit. Pasteur*, 1890, p. 792. — 21. Études sur l'immunité. Immunité des cobayes vaccinés contre le vibrio Metschnikovii. *Ann. Instit. Pasteur*, 1891, p. 465. — 22. La théorie des phagocytes au congrès hygiénique de Londres. *Revue critique. Ann. Instit. Pasteur*, 1891, p. 534. — 23. Études sur l'immunité. Immunité des lapins vaccinés contre le hog-choléra. *Ann. Instit. Pasteur*, 1892, p. 289. — 24. Leçons sur la pathologie comparée de l'inflammation. Paris, Masson, 1892. — 25. L'immunité dans les maladies infectieuses. *Sem. méd.*, 26 novembre 1892, n° 59, p. 469. — 26. Remarques sur le rôle des humeurs dans l'immunité. *Sem. méd.*, 18 janvier 1893, n° 4, p. 27. — 27. Sur la théorie des alexocytes. *Revue critique. Ann. Instit. Pasteur*, 1893, p. 50. — 28. Les critiques de la théorie biologique de l'inflammation. *Ann. Instit. Pasteur*, 1893, p. 342. — 29. Recherches sur le choléra et les vibrions, *Ann. Instit. Pasteur*, 1893, p. 403. — 30. Réponse à quelques critiques de la théorie des phagocytes. *Ann. Instit. Pasteur*, 1894, p. 58.

Metschnikoff et Roudenko. — Recherches sur l'accoutumance aux produits bactériens. *Ann. Instit. Pasteur*, 1891, p. 567.

Metschnikoff et Roux. — Propriétés bactéricides du sang de rat. *Ann. Instit. Pasteur*, 1891, p. 479.

Metschnikoff et Soudakwitch. — Phagocytose musculaire. *Ann. Instit. Pasteur*, 1892, p 1.

Mironoff. — Immunisation des lapins contre le streptocoque et traitement de la septicémie streptococcique par le sérum du sang des animaux immunisés. *Bull. Soc. biol.*, 15 avril 1893.

Monti. — Influence des produits toxiques des saprophytes sur la restitution de la virulence des microbes atténués. *Rendiconto di Acad. d. Lincei*, 1889, vol. V, fasc. 7.

Montuori. — Influence de l'ablation de la rate sur le pouvoir microbicide du sang. *Riforma medica*, 17 et 18 février 1893.

Morpurgo et Canalis. — V. Canalis.

Mosny. — Action du sérum des animaux vaccinés contre l'infection pneumonique sur le pneumocoque. *Bull. Soc. biol.*, 5 mars 1892. — Même sujet. *Arch. de méd. expérimentale*, 1892, n° 4.

Mosso. — Substance toxique du sérum de l'anguille. *Arch. ital. de biol.*, t. XII.

Muskatbluth. — Nouvelles recherches sur l'infection par les poumons. *Centralbl. f. Bakt.*, 1887, t. I, p. 321.

N

Neisser. — Recherches sur la lèpre. *Arch. de Virchow*, vol. LXXXIV, 1881.

Netchaieff. — Le rôle des leucocytes dans l'infection par les bactéries. *Diss. inaug.* Moscou, 1890. — Même sujet. *Arch. de Virchow*, 1891, t. CXXV, p. 448.

Nissen. — Contribution à l'étude de la propriété bactéricide du sang. *Zeitschrift f. Hygiene*, 1889, t. VI, p. 487.

Nissen et Behring. — V. Behring.

Nocard et Roux. — Sur la récupération et l'augmentation de virulence de la bactérie du charbon symptomatique. *Ann. Instit. Pasteur*, 1887, p. 257.

Nuttal. — Influence bactéricide de l'organisme animal. *Zeitschrift f. Hygiene*, 1888, t. IV, p. 353.

O

Ochotine. — Influence de la paralysie vasomotrice sur l'évolution de l'inflammation produite par le streptocoque de l'érysipèle. *Arch. méd. expérim.*, 1892.

Œmler. — Quelques renseignements sur le charbon des oiseaux. *Deutsch. Zeitschrift f. Thiermed und vergl. Pathol.*, 1886, p. 85.

Ogata. — Enzyme bactéricide du sang. *Centralbl. f. Bakt.*, vol. IX, n°s 18 et 19, 1891.

Ogata et Josuhara. — V. Joshuara.

Ouskoff. — Le sang comme tissu (en russe) Saint-Pétersbourg, 1890, cité par Metschnikoff, leçons sur l'inflammation, p. 135.

P

Palm. — Anatomie microscopique du charbon. *Beiträge z. pathol. Anatomie Zieglers*, t. II, p. 480.

Pancini et Kruse. — V. Kruse.

Pasteur. — Comp. rend. de l'Ac. des sciences, *passim*, 1870-1890.

Pavone. — Concurrence vitale entre le bacille du charbon et celui de la fièvre thyphoïde. *Giorn. internaz. med.*, t. IX.

Pawlowsky. — Guérison du charbon à l'aide de bactéries, essai de bactériothérapie. *Virch. Arch.*, t. CVIII, 1887.

Pawlowski et Maksutoff. — V. Maksutoff.

Peckelharing. — Le chimiotaxisme des leucocytes. *Sem. méd.*, 1889, n° 22, p. 184. — La propriété bactéricide du sang. *Sem. méd.*, 1892, p. 503. — La propriété bactéricide du sang. *Beiträge f. pathol. anatomie Ziegler*, t. VIII, p. 363.

Pée. — Recherches sur la leucocytose. Berlin 1890.

Perdrix. — Sur la transformation des matières azotées dans les cultures de bactéridie charbonneuse. *Ann. Instit. Pasteur*, 1888, p. 355.

Peroncito. — Étude sur l'immunité par rapport au charbon. *Acad. de méd. de Turin*, 25 janvier 1889. — Étude sur l'immunité par rapport au charbon. *Ann. Instit. Pasteur*, 1889, p. 163.

Peterman. — La substance bactéricide du sang du prof. Ogata. *Ann. de l'Instit. Pasteur*, 1891, p. 506. — L'immunité contre le charbon au moyen des albumoses des cultures. *Ann. Instit. Pasteur*, 1892, p. 32.

Petruschky. — Recherches sur le charbon. *Beiträge f. pathol. anat. Ziegler*, 1888. t. III. p. 358. — Recherches sur l'immunité des grenouilles contre le charbon. *Zeitschrift f. Hygiene*, 1889, t. VII, p 75.

Pfeffer. — La chimiotaxie chez les végétaux inférieurs. *Untersuchungen aus d. bonat. Instit. Tubingen*, t. I. p. 363, t. II, p. 627.

Pfeiffer. — Sur le vibrion de Metschnikoff et son influence sur le

choléra asiatique. *Zeitschrift f. Hygiene*, 1889, t. IV.

Pfeiffer et Wassermann. — Recherches sur l'immunité dans le choléra asiatique. *Zeitschrift f. Hygiene*, 1893, t. XIV, fasc. I.

Phisalix. — Du sort des spores dans l'organisme animal. *Arch. de méd. expérimentale*, 1889, n° 1, p. 159.

Phisalix et Bertrand. — V. Bertrand.

Platania. — Contribution à l'étude de l'étiologie de la pneumonie. (*Giorn. intern. d. sc. méd.*, 1889, f. 5).

Podowyssotsky. — Le présent du jubilé de Virchow, 1892, en russe, analysé par Metschnikoff, in *Ann. Instit. Pasteur*, 1893, p. 342.

Ponfick. — Recherches sur l'endothélium vasculaire. *Arch. de Virchow*, 1869, t. XLVIII, p. 1.

Popoff. — De l'immunité conférée à l'égard du choléra par le lait d'une vache vaccinée. *Vratch*, 11 mars 1893.

Pourquier. — Recherches sur le virus de la clavelée. *Compt. rend. Acad. des sciences*, 1888.

Proskauer et Wassermann. — Sur la toxalbumine élaborée par le bacille de la diphtérie. *Deutsche med. Wochens.*, 1891, n° 17.

Protopopoff. — Immunité des chiens contre la rage. *Centralbl. f. Bakt.*, t. IV, 1888, p. 85.

Prudden. — Action germicide du sérum du sang et des autres liquides du corps. *Med. Record*, janvier 1890.

Prudden et Hodenpyl. — Études sur l'action des bactéries. *New-York med. Journal*, 1891, 6 et 20 juin.

R

Von Rees. — De la résorption musculaire. *Zoologische Iahrbücher*, 1888, t. III.

Reinke. — Présence de la pepsine chez les végétaux inférieurs. *Untersuch. aus d. botanisch. Inst. in Gottingen*, 1881.

Rénon. — Deux cas de tétanos traités par les injections de sang antitoxique. *Ann. Instit. Pasteur*, 1892, p. 233.

Ribbert. — Sur la marche de l'inflammation, provoquée sous la peau des lapins par le staphylococcus aureus. *Deutsche med. Woschenschrift*, 1889, n° 6. — Sur la destruction des champignons pathogènes dans l'organisme. Bonn, 1887.

Rieder. — Travaux pour l'étude de la leucocytose. Leipzig, Vogel, 1892.

Rodet. — Sur l'influence des spoliations sanguines sur l'infection. Th. Paris 1872. — L'atténuation des virus. *Revue critique*, in *Revue de méd.*, 1887-1888. — Les inoculations vaccinales. *Revue critique*, in *Revue de méd.*, 1888-1889.

Rodet et Courmont. — V. Courmont.

Rœmer. — Les réactions chimiques des cellules animales. *Virchow's Arch.*, 1892, vol. CXXII, p. 28.

Roger. — De la production par les microbes pathogènes de substances qui favorisent leur développement. *Bull. Soc. biol.*, 27 juillet 1889. — Inoculation du charbon symptomatique au lapin. *Bull. Soc. biol.*, 2 février 1889. — Même sujet, 2e communic. *Bull. Soc. biol.*, 30 mars 1889. —

Sanderson. — Discuss. sur l'immunité. *Soc. pathol. Londres*, 16 février 1892.

Sawtchenko. — Histologie de la lèpre. *Beiträge f. pathol. anat. Ziegler*, 1890, t. IX, p. 252. — L'immunité contre le charbon. *Centralbl. f. Bakt.*, 18 avril 1891.

Scheuerlen. — Recherches sur la production de la suppuration. *Forschritte der Med.*, 1887, n° 23, p. 762.

Schœffer. — Sur la prétendue propriété digestive des leucocytes. *British med. Journal*, 1882, p. 575.

Schüppel. — Recherches sur les ganglions lymphatiques tuberculeux. Tubingen, 1871, p. 104.

Schultze. — Multiplicité des variétés de leucocytes. *Arch. f. mikrosk. anat.*, 1865, t. I.

Schwarze. — Sur les cellules éosinophiles. *Diss. inaug.*, Berlin, 1880.

Selander. — Étude sur la swinpest. *Ann. Instit. Pasteur*, 1890, p. 545.

Serafini. — Sur la cause de la fièvre dans la pneumonie fibrineuse engendrée par le microbe de Friedländer. *Riv. intern. d. sc. med.*, 1889.

Sirotinin. — Sur les produits vitaux des bactéries arrêtant leur développement et sur l'hypothèse dite de rétention. *Zeitschrift f. Hygiene*, t. IV, p. 262.

Smirnoff. — Persistance du bacille charbonneux dans l'organisme. *Zeitschrift f. Hygiene*, t. IV, p. 231.

Soudakewitch. — Fibres élastiques et cellules géantes. *Arch. f. pathol. anat. und Phys. und f. klin. Med.*, 1889, t. 115, p. 264. — La phagocytose dans la fièvre récurrente. *Ann. Instit. Pasteur*, 1891, p. 546.

Soudakewitch et Metschnikoff. — V. Metschnikoff.

Spronck. — Tumeurs malignes et maladies infectieuses. *Ann. Instit. Pasteur*, 1892, p. 683.

Stahl. — La biologie des myxomycètes. *Botan. Zeitung*, 1884, n°s 10 et 12.

Steinhaus. — Étiologie des suppurations aiguës. *Étude critique, expérimentale et clinique.* Leipzig, 1889.

Stern. — Recherches sur le prétendu pouvoir bactéricide des humeurs. *Zeitschrift f. klin. Med.*, 1890, t. XVIII, p. 62. — Recherches sur les propriétés du sérum sanguin pendant et après la fièvre typhoïde. *Deutsche med. Wochenschrift*, 1892, p. 827. — Recherches sur le sérum sanguin et les bactéries pathogènes. *Congrès de Wiesbaden*, 13 avril 1893.

Stillmark. — Sur la ricine. *Koberts Arbeiten des pharmokol. Instit. zu Dorpat.* Stuggard, 1889, fasc. III, p. 59.

Straus. — Le charbon, 1887. — Vaccination contre la morve, 1889, *Arch. de méd. expérim.*, n° 4.

Stschatny. — Formation des cellules géantes et leur rôle phagocytaire dans la tuberculose des amygdales et de l'épiglotte. *Ann. Instit. Pasteur*, 1889, p. 225.

T

Tamaucheff. — Vaccins phéniques d'Haffkine. *Ann. Instit. Pasteur*, 1892, p. 713.

Teissier et Charrin. — V. Charrin.

Thomas. — V. Arloing, Cornevin et Thomas.

Tizzoni. — Tétanos guéri par les injections de sérum antitoxique. *Centralbl. f. Bakt.*, 1891, n° 24.

Tizzoni et Catani. — V. Catani.

Touton. — Histologie de la lèpre. *Arch. de Virchow*, t. CIV, 1886, p. 381.

Trapeznikoff. — Du sort des spores des microbes dans l'organisme animal. *Ann. Instit. Pasteur*, 1891, p. 362.

Tschistovitch. — Des phénomènes de phagocytose dans les poumons. *Ann. Instit. Pasteur*, 1889, p. 337. — Études sur la pneumonie fibrineuse. *Ann. Instit. Pasteur*, 1890, p. 285. — Études sur la suppuration. *Berl. klin. Wochenschrift*, 1891, p. 838.

Mlle Tsiklinski. — De la virulence de la bactéridie dans le corps des animaux. *Ann. Instit. Pasteur*, 1892, p. 465.

V

Vaillard. — Immunité contre le tétanos. *Bull. Soc. biol.*, 21 février 1891, 6 juin 1891. *Ann. Instit. Pasteur*, 1892, p. 224. — Action des humeurs d'un animal immunisé contre le tétanos sur le virus de cette maladie. *Ann. Instit. Pasteur*, 1892, p. 677.

Vaillard et Rouget. — Études sur le tétanos. *Ann. Instit. Pasteur*, 1892, p. 385.

Vaillard et Roux. — V. Roux.

Vaillard et Vincent. — Études sur le tétanos. *Ann. Instit. Pasteur*, 1891, p. 1.

Verhoogen et Baert. — V. Baert.

Vincent et Vaillard. — V. Vaillard.

Vincenzi. — Phagocytose dans le choléra. *Deutsche med. Wochen.*, 1892, p. 394.

W

Wagner. — Études sur l'immunité, le charbon des poules. *Ann. Instit. Pasteur*, 1890, p. 570.

Wassermann, Brieger et Kitasato. — V. Brieger.

Wassermann et Pfeiffer. — V. Pfeiffer.

Wassermann et Proskauer. — V. Proskauer.

Watson Cheyne. — Études sur certaines conditions de l'infection. *Brit. med. Journal*, 1886, 31 juillet, p. 197.

Weigert. — Objections au rôle phagocytaire des cellules géantes. *Forschrift f. Med.*, 1er novembre 1888. — Objections à la théorie de l'inflammation de Metschnikoff. *Deutsche méd. Wochenschrift*, 1893, p. 17 et 37.

Werigo. — Les globules blancs comme protecteurs de l'organisme. *Ann. Instit. Pasteur*, 1892, p. 478. — Développement du charbon chez le lapin. *Ann. Instit. Pasteur*, 1894, p. 1.

Wernicke. — Contribution à l'étude du bacille de Löffler et de la sérothérapie. *Arch. f. Hygiene*, 1893, t. XVIII.

Wesbrook et Hankin. — V. Hankin.

Widal et Chantemesse. — V. Chantemesse.

Wood et Huepe. — V. Huepe.

Woodhead. — Bactéries et leurs produits. Londres, 1891. — Rapport à la *Soc. pathol. de Londres*, sur l'immunité, 16 février 1892.

Wooldridge. — Recherches sur la vaccination par les moyens chimiques. *Arch. f. Anat und Phys.*, 1888, p. 527.

Wright. — Discuss. sur l'immunité. *Soc. pathol. de Londres*, 16 février 1892.

Wyssokovitsch. — Sur le sort des micro-organismes injectés dans le corps des animaux à sang chaud. *Zeitschrift f. Hygiene*, 1886, t. I, fasc. 1, p. 45. — Persistance des spores dans l'organisme. *Deutsche med. Wochenschrift*, 1891, n° 12, p. 546. *Wratsch*, 1888, nos 22 et 25, 1891, p. 991, n° 44.

Y

Yersin. — Développement du tubercule expérimental. *Ann. Instit. Pasteur*, 1888, p. 245.

Yersin et Roux. — V. Roux.

Z

Zakharoff. — Immunité des chevaux contre la morve. *Instit. vétér. de Karkow*, 1889, t. II. Anal. in *Ann. Instit. Pasteur*, 1890.

Ziegler. — Contribution à l'histoire et à la critique de la théorie de l'inflammation. *Beiträge f. pathol. Anat.*, 1892, t. XI.

Zimmer. — Recherches sur la genèse de l'immunité diphtéritique chez les animaux. *Deutsche med. Wochen.*, 1892, n° 16.

APPENDICE



APPENDICE

DU TRAITEMENT DE LA DIPHTÉRIE PAR LES INJECTIONS DE SÉRUM IMMUNISANT

L'immunité est une question d'une telle actualité que, malgré tout le soin que l'on peut mettre à accumuler dans son étude les documents les plus récents, la célérité de l'imprimeur est facilement dépassée par la marche rapide des progrès nouveaux, apportés chaque jour par les savants voués à ces si passionnantes recherches. Depuis le mois de septembre 1893, époque où le manuscrit de cet ouvrage sortit de nos mains, il ne s'est pas passé de semaines sans que nous nous soyons vu forcé d'y ajouter quelques lignes pour tenir nos lecteurs au courant des faits intéressants, des expériences nouvelles, se rapportant plus ou moins directement à l'histoire de l'immunité. Néanmoins le dernier pas fait dans cette voie est si grand et a eu dans la science et même dans le grand public, un si remarquable et si légitime retentissement que nous avons cru de notre devoir de rentrer dans quelques détails sur la sérumthérapie dans la diphtérie, jugeant que notre travail, à la veille de paraître, serait trop incomplet s'il restait muet sur cette splendide découverte.

Nous avons vu que malgré toutes les espérances susci-

tées dès l'abord par la notion nouvelle de la neutralisation de la toxine tétanique par le sérum des animaux immunisés, les faits cliniques ne s'étaient pas montrés aussi encourageants que l'on pouvait s'y attendre après les résultats obtenus dans le laboratoire.

Il était réservé à un savant français de transporter dans le domaine pratique ce qui n'était jusqu'à lui que des faits relevant plutôt de la théorie pure et n'intéressant que les savants adonnés aux recherches microbiologiques.

L'éclatant insuccès de la lymphe de Koch est le plus frappant exemple de cet abîme qui sépare la théorie de la pratique, le laboratoire de l'hôpital. Ce précédent si récent imposait la prudence; aussi n'est-ce qu'après de longues recherches que M. Roux, admirablement secondé par MM. Martin et Chaillou, dignes élèves d'un pareil maître, a pu, sûr de lui-même, faire au Congrès d'hygiène de Budapest la communication qui a produit une si profonde impression sur tous ceux qui s'intéressent aux choses humaines. Il est certain que l'on pourra dire (et les savants d'outre-Rhin n'y manqueront pas) que déjà la route avait été brillamment éclairée par les expériences de Behring, Aronson, Kitasato, Bœhr, Kossel, Wassermann, etc. Tout le monde en France, et plus spécialement toute l'école de l'Institut Pasteur, est prêt à rendre hommage à tous ces noms et surtout à celui de Behring, désormais inséparable dans l'esprit de chaque savant de tout ce qui se rapporte aux propriétés immunisantes du sérum. Cela n'empêche point que c'est à M. Roux que l'on doit d'avoir franchi le pas définitif qui classe les découvertes et qui les transforme de curieuses en utiles. Aussi ne nous en voudra-t-on pas si, nous écartant du cadre surtout théorique de cet ouvrage, nous rentrons dans quelques-uns des détails techniques

qu'il sera demain du devoir de tous les praticiens de connaître et d'appliquer.

Voyons d'abord la préparation de la matière première, le sérum antitoxique ou mieux immunisant (nous verrons tout à l'heure pourquoi il serait préférable de se servir de ce terme qui ne préjuge en rien du mode d'action du médicament). Rejetant les petits animaux, comme source trop précaire de sérum, les animaux de taille moyenne (moutons, chèvres) qui, sauf le chien, se montrent trop sensibles à la toxine diphtéritique, M. Roux s'adresse au cheval comme animal d'élection, les vaches et les ânes succombant trop facilement sous l'influence du poison. On peut se servir pour cet usage de chevaux mis hors d'usage par suite de lésions des membres. Il importe principalement de s'assurer qu'ils ne présentent aucune maladie transmissible. Des injections de malléine prouvent, s'ils n'y réagissent pas, qu'ils ne sont pas morveux. Les animaux atteints de maladies des reins doivent être également écartés ; on doit également éviter de choisir ceux qui ont depuis peu éprouvé les atteintes d'une maladie infectieuse ; en effet, d'après les observations de M. Roux, ces derniers sont beaucoup plus sensibles au poison diphtéritique et par cela même plus difficiles à vacciner.

L'animal choisi, on procède à l'immunisation par l'injection de toxine. Cette dernière provient de la filtration de cultures de bacille diphtéritique, âgées de plusieurs mois, ou mieux faites dans des matras à fond plat traversés par un courant d'air humide ; dans ce dernier cas, le liquide est assez chargé de poison au bout de trois semaines à un mois. Les premières injections doivent être faites avec précaution et l'on doit au début additionner la toxine d'une petite quantité (1/10) de liqueur iodo-iodurée, ayant pour effet de l'atténuer dans de

grandes proportions. Si l'animal ne présente aucun symptôme, on injecte aussitôt la toxine pure d'abord à la dose de 1 centimètre cube, puis en quantité graduellement croissante, si bien qu'au bout de deux mois et demi environ le cheval peut recevoir impunément 250 grammes de ce liquide qui tue en 48 heures un cobaye de 500 grammes à la dose de 1/10 de centimètre cube. On peut alors recueillir le sérum antitoxique, ce que l'on fait par de copieuses saignées pratiquées tous les 20 jours environ et que le cheval supporte à merveille. Dans l'intervalle des saignées, l'animal est entretenu dans son état antitoxique soit à l'aide d'injections espacées de grandes quantités de toxine, soit au moyen de petites inoculations fréquemment répétées. La seconde méthode semble donner les meilleurs résultats.

Une fois le sérum recueilli avec les précautions aseptiques voulues, il se conserve facilement avec toutes ses propriétés. Étudions maintenant ses effets.

Au point de vue expérimental, tout ce que nous avons dit de l'action de l'antitoxine tétanique pourrait se reproduire textuellement ici en ce qui concerne les injections de poison diphtéritique ou les inoculations sous-cutanées des bacilles de Lœffler. Mais, dans cette affection, nous avons en outre un criterium nouveau qui nous échappait dans le tétanos ; nous voulons parler de l'évolution de la lésion locale que l'on peut produire, par exemple, sur la vulve ou le vagin du cobaye femelle en cautérisant légèrement la muqueuse et en ensemençant à ce niveau une culture de bacilles diphtéritiques virulents.

Si l'animal a reçu préalablement 1/10000 de son poids de sérum immunisant, la fausse membrane, qui s'est dans tous les cas formée, se détache dès le second jour, et la réparation de la muqueuse commence. Si

l'injection n'est faite que 12 heures après l'inoculation, le gonflement et la rougeur déjà très marqués s'arrêtent presque aussitôt, et les fausses membranes se détachent dès le deuxième jour. Les résultats sont encore plus nets si l'on se sert du lapin comme animal d'expérience, et si l'inoculation a lieu dans la trachée, méthode qui rapproche davantage encore les faits expérimentaux des circonstances habituelles de la clinique. Néanmoins, lorsqu'en même temps que le bacille diphtéritique on inocule un autre microbe, le streptocoque plus spécialement, le sérum se montre moins efficace; la quantité nécessaire est plus considérable, et le temps, écoulé entre l'inoculation des microbes et l'injection de sérum, doit être réduit. Nous allons voir que cliniquement il en est malheureusement de même.

En effet, la statistique des cas de diphtérie traités par le sérum immunisant à l'hôpital des Enfants malades, recueillie par MM. Roux, Martin et Chaillou, porte sur 300 observations dans lesquelles le diagnostic a été établi de la manière la plus solide, à l'aide de l'examen bactériologique. Sur ce chiffre imposant, 169 se rapportent à des angines sans complications laryngo-bronchiques, 131 à de véritables croups diphtéritiques.

Dans la première catégorie, il faut également considérer à part les angines dues au seul bacille diphtéritique et celles où il se trouve associé à d'autres microorganismes. Les premières sont au nombre de 120, sur lesquels 9 seulement sont morts; et encore, parmi ces 9 décès, 7 se sont produits pendant les 24 premières heures du séjour à l'hôpital ; c'est dire qu'ils ne peuvent être considérés comme des insuccès pour la méthode. Si nous les défalquons, nous restons à 2 morts pour 113 cas d'angine diphtéritique, ce qui donne un pourcentage de 1,7 pour 100 au lieu de 41 pour 100,

chiffre de la statistique résultant des recherches de MM. Martin et Chaillou, avant l'inauguration de ce mode de traitement.

Parmi les angines à associations microbiennes, sur les 14 enfants où pullulait à côté du bacille de Lœffler le petit coccus, connu sous le nom de coccus de Brisou, ou le staphylocoque, aucun décès ne s'est produit. Celles dans lesquelles le streptocoque est le microbe symbiotique du bacille diphtéritique, sont toujours plus graves et le traitement moins absolument sûr. Néanmoins le pourcentage de la mortalité a été abaissé de 87 pour 100, chiffre antérieur à 34,2 pour 100 ou même 25,8 pour 100, si l'on ne tient pas compte de 4 décès qui se sont produits dans les 24 premières heures de l'entrée.

Parmi les croups, il faut distinguer les croups opérés et ceux dans lesquels il n'y a eu aucune intervention chirurgicale. Parmi ces derniers au nombre de 10, il n'y a eu qu'un décès chez un enfant convalescent d'une rougeole chez lequel le bacille de Lœffler était associé au streptocoque.

Les croups trachéotomisés doivent être, comme les angines, divisés en croups à bacilles diphtéritiques purs, et croups à associations microbiennes. Les premiers, au nombre de 49, ont donné 15 décès, que l'on doit réduire à 11 si l'on ne tient pas compte de 4 malades morts dans les 24 premières heures ; le pourcentage donne 24,4 pour 100. Parmi les 72 croups à associations, 9 fois le microbe coexistant était le coccus de Brisou ; sur ces 9 cas, un seul décès s'est produit, soit 11 pour 100. Les symbioses avec le staphylocoque se sont montrées plus meurtrières que dans les cas d'angines ; sur 11 cas on a dû enregistrer 7 morts, parmi lesquelles 3 dans les 24 heures suivant l'entrée, ce qui réduit le pourcentage à 50 pour 100. Enfin dans les cas de croups où le

streptocoque était uni au bacille diphtéritique, cas fréquents puisqu'ils s'élèvent à 52 sur les 300 observations, la mortalité reste élevée puisque 33 décès se sont produits parmi lesquels 7, il est vrai, quelques heures après l'entrée ; ce qui donne 57 pour 100. Dans ce cas néanmoins le bénéfice de l'intervention du sérum est manifeste ; car, dans des cas semblables, MM. Martin et Chaillou avaient constaté avant le traitement une mortalité de 80 pour 100. Au total sur les 300 cas de diphtérie, il n'y a eu que 78 décès soit 26 pour 100, alors que les statistiques antérieures donnaient environ une mortalité supérieure à 50 pour 100, qui s'élevait même à 60 pour 100 à l'hôpital Trousseau pendant la période de 6 mois où le traitement a été mis en action à l'hôpital des Enfants malades.

Nous avons tenu à rapporter tous ces chiffres en détail ; ils sont plus éloquents que n'importe quel commentaire. On doit néanmoins remarquer la différence sensible entre les résultats obtenus soit dans les cas simples, soit dans les cas à associations. Le sérum antitoxique est le remède spécifique du bacille de Lœffler ; mais son élection est telle qu'il se montre bien moins efficace lorsqu'il a plusieurs ennemis à combattre. A une association de microbes, il faudrait peut-être opposer une association de sérums. Ce desideratum n'a pas encore été comblé et les expériences de laboratoire entreprises dans ce sens sont plutôt négatives. Il faut avouer du reste que le sérum immunisant contre le streptocoque est encore d'une préparation bien difficile et bien infidèle.

On ne saurait trop insister sur la parfaite innocuité du traitement, et l'opposer aux médicaments du vieil arsenal pharmaceutique, armes souvent à deux tranchants, pour peu qu'elles soient puissantes. Aucun accident, imputable au sérum, n'a été constaté si ce n'est quelques

éruptions sans importance ; bien plus, les complications et principalement l'albuminurie ont été d'une telle rareté, qu'il faut voir là encore l'action bienfaisante du remède.

L'emploi de ce dernier est des plus simples. On se sert du sérum de cheval au pouvoir antitoxique égal à 1/100000, et on en injecte le plus aseptiquement possible 20 centimètres cubes dans la peau du flanc. Le liquide est bientôt résorbé et l'injection, si elle est bien faite, n'est suivie d'aucune réaction locale ni générale. Celle-ci est renouvelée toutes les 24 heures, si cela est nécessaire. Ce qui fait que la quantité de sérum employée pour le traitement complet oscille entre 20 et 125 centimètres cubes. C'est surtout dans ces diphtéries à associations que l'usage des fortes doses est indiqué.

Tels sont, brièvement résumés, les divers faits, intéressant la pratique médicale, qui forment le fond des travaux de MM. Roux, Martin et Chaillou. Voyons maintenant si, au point de vue théorique, ces observations nouvelles sont de nature à ébranler les points doctrinaux dont nous nous sommes fait le défenseur. Expérimentalement, les résultats obtenus avec le sérum antidiphtérique sont absolument semblables à ceux fournis par le sérum antitétanique. Aussi les déductions faites de l'action de ce dernier demeurent-elles entières dans leur ensemble. Néanmoins, M. Roux, qui admettait primitivement la destruction de la toxine par l'antitoxine, probablement par suite d'une combinaison chimique, se montre moins affirmatif et semble plus porté à admettre maintenant qu'il s'agit d'un simple mélange où le remède se trouve à côté du mal. En effet, certains animaux affaiblis périssent sous l'action d'un mélange de toxine et de sérum où la première devrait être théoriquement saturée, et par cela même inactive. Ce fait le pousse à admettre que le sérum immunisant exerce surtout une

action stimulante sur les cellules de l'organisme; aussi évite-t-il d'employer dans son travail le mot d'antitoxique lui préférant le vocable de sérum antidiphtérique. Cette conclusion aurait pour résultat d'identifier le rôle des sérums dans les deux maladies toxiques, tétanos et diphtérie, à celui que les expériences portent à admettre dans des affections dues à d'autres microbes : pneumocoque, vibrion de la septicémie aviaire, érysipèle, etc. Dans ces maladies, en effet, on ne peut reconnaître aux sérosités employées aucun pouvoir antitoxique; on est donc obligé d'admettre, comme nous l'avons fait au cours de ce livre, une action préservatrice s'exerçant sur les cellules et augmentant ou facilitant la phagocytose, le vrai moyen protecteur de l'organisme. Il semble en être de même dans la diphtérie; M. Roux est très explicite sur ce dernier point que vont compléter les expériences en cours de M. Gabritchewski.

Ainsi s'affirme chaque jour la véritable utilité de bien connaître dans tous ses délicats rouages le mécanisme si compliqué de l'immunité. De la théorie à la pratique le pas a été vite franchi, et nous n'espérions certes pas que serait aussi rapidement vérifié ce que nous disions, il y a un an, en terminant notre avant-propos : à savoir que la médecine de l'avenir était l'utilisation et la direction intelligente des forces, par lesquelles l'organisme cherche naturellement à se défendre contre les influences morbides extérieures.

TABLE DES MATIÈRES

CHAPITRE PREMIER

NOTIONS GÉNÉRALES

CHAPITRE II

DES MOYENS D'ATTAQUE DES MICROBES

CHAPITRE III

DES MOYENS DE DÉFENSE DE L'ORGANISME. — DE L'ACTION DES PHAGOCYTES

CHAPITRE IV

DES MOYENS DE DÉFENSE DE L'ORGANISME (*Suite*) DU ROLE DES HUMEURS

CHAPITRE V

PHYSIOLOGIE DE L'ORGANISME RÉFRACTAIRE — ACTION DES MICRO-ORGANISMES ET DE LEURS PRODUITS SUR DES ANIMAUX IMMUNS

CHAPITRE VI

PHYSIOLOGIE DE L'ORGANISME RÉFRACTAIRE (*Suite*). — SON ACTION SUR LES MICROBES ET LEURS PRODUITS

CHAPITRE VII

ÉTIOLOGIE GÉNÉRALE DE L'IMMUNITÉ. — SA DURÉE SA TRANSMISSIBILITÉ

CHAPITRE VIII

CAUSES PRODUISANT L'AFFAIBLISSEMENT DE L'IMMUNITÉ

CHAPITRE IX

THÉORIES GÉNÉRALES DE L'IMMUNITÉ — THÉORIES D'APRÈS LESQUELLES L'ORGANISME JOUE UN ROLE PUREMENT PASSIF

CHAPITRE X

THÉORIES GÉNÉRALES DE L'IMMUNITÉ (*Suite*). — THÉORIES DE L'ACCOUTUMANCE

CHAPITRE XI

THÉORIES GÉNÉRALES DE L'IMMUNITÉ (*Suite*)
THÉORIES HUMORALES

CHAPITRE XII

THÉORIES GÉNÉRALES DE L'IMMUNITÉ (*Suite*)
THÉORIES ORGANICISTE

CHAPITRE XIII

THÉORIES GÉNÉRALES DE L'IMMUNITÉ (*Suite*)
THÉORIES CELLULAIRES

INDEX BIBLIOGRAPHIQUE



28 928. — PARIS, IMPRIMERIE LAHURE
9, rue de Fleurus, 9.

Bulletin

DES

Annonces.

IMMUNITÉ.

